

**Göğüs-Kalp-Damar
Anestezi ve
Yoğun Bakım
Derneği Dergisi**

Cilt/Volume 12
Sayı/Number 3
EYLÜL 2006

Sahibi:

Göğüs-Kalp-Damar
Anestezi ve Yoğun Bakım
Derneği Başkanı
FATMA AŞKAR

Editör:

HÜSEYİN ÖZ

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı
34303 Aksaray/İstanbul
Tel: (90) (0212) 414 33 08
Fax: (90) (0212) 414 35 89
E-mail: huseyinoz@superonline.com



Yıldız Posta Cad.
Sinan Apt. No: 36 D.66-67
34349 Gayrettepe-İSTANBUL
Tel: 288 05 41 - 288 50 22
Fax: 211 61 85
e-mail: info@logos.com.tr
web: http://www.logos.com.tr

Hazırlık ve Baskı:

Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.

**Göğüs-Kalp-Damar
Anestezi ve Yoğun Bakım
Derneği Dergisi**
üç ayda bir yılda 4 sayı olarak
yayınlanır.

**ABBOTT LABORATUVARLARI
A.Ş.'nin
Katkısıyla Yayınlanmıştır.**

İÇİNDEKİLER / Contents

Derleme / Review

Kardiyak Cerrahide Sistemik İnflamasyon

Systemic Inflammation in Cardiac Surgery

S. ÇELEBİ, Ö. KÖNER **92-103**

Klinik Çalışmalar / Clinical Investigations

Açık Kalp Cerrahisinde Serebral Hipoperfüzyonun Tanısında

Bispektral İndeksin (BİS) Kullanılması

Use of Bispectral Index (BIS) to Detect Cerebral Hypoperfusion

During Open Heart Surgery

F. MENDA, S. ÇELEBİ, Ö. KÖNER, A. C. HATEMİ **104-107**

Koroner Arter Baypas Cerrahisinde Magnezyum Replasmanı

Magnesium Replacement in Coronary Artery Bypass Surgery

*P. KARACA, Y. ENÇ, N. YURTSEVEN, T. AKSOY, A. KANCA,
G. ÇAMUR, A. SÜZER, S. ÇİÇEK* **108-112**

Kardiyopulmoner Baypass Sırasında Kalp Akciğer Pompasına

Sevofluran Eklenmesinin Analjezik Tüketimi ve Derlenme

Üzerine Etkisi

The Effect of Adding Sevoflurane to Cardiopulmonary Bypass

Pump on Analgesic Consumption and Postoperative Recovery

During Cardiopulmonary Bypass

*C. ARAR, A. ÇOLAK, A. ALAGÖL, T. EGE, E. DURAN,
Z. PAMUKÇU* **113-118**

Bu dergi Excerpta Medica/Electronic Publ. Veri tabanına dahildir.

This Journal is covered by Excerpta Medica/Electronic Publ. Div. Databasc.

Yayın Kurulu

Editör Hüseyin Öz

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Editör Yardımcıları

Lale Yüceyar

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr. Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs-Kalp-Damar Cer. Mer., Anesteziyoloji Kliniği, Uz. Dr.

Türkan Kuddisioğlu

ÜYELER

Fatma Aşkar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

İşık Aydın

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji
Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Tülin Aydoğdu Tütiz

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Zuhal Aykaç

Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar
Cerrahi Merkezi, Anesteziyoloji Kliniği, Prof. Dr.

Osman Bayındır

Kadir Has Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Florence
Niğntingale Hastanesi, Prof. Dr.

İsmail Hakkı Cinel

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

Emre Çamcı

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji
Anabilim Dalı, Doç. Dr.

Enver Dayıoğlu

İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp
Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Sacide Demiralp

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Murat Demirtaş

Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar
Cerrahi Merkezi, Doç. Dr.

Aslı Dönmez

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

Pınar Durak

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Anesteziyoloji
Kliniği, Doç. Dr.

Özcan Erdemli

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi,
Anesteziyoloji Kliniği, Doç. Dr.

Hülya Erolçay

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji
Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Çiğdem Evren

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Yazarlara Bilgi

1. Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği'nin yayın organıdır.

2. Dergi, Göğüs-Kalp-Damar Anestezisi Yoğun Bakım ve Tedavisini içeren alanlarda bilimsel araştırmaları, derlemeleri, ilginç olgu bildirimlerini ve bilimsel panelleri yayınlar.

3. Dergi 3 ayda bir çıkar ve dört sayıda bir cilt tamamlanır.

4. Yazıların sorumluluğu yazarlara aittir.

5. Tüm yazılar Türkçe'dir. Özel koşullarda İngilizce dilinde yayınlama olanağı sağlanabilir.

6. Bilimsel yazıların dergide yer alabilmesi için araştırma ve yayın etiğine uyulması, Yayın Kurulu'nun onayından geçmesi ve uygun görülmesi gerekir. Yayın Kurulu, yayın koşullarına uymayan yazıları, yayınlamamak, düzeltmek üzere yazarına geri vermek, biçimde düzenlemek ve düzeltmek ya da kısaltmak yetkisindedir.

7. Yazı koşulları:

a) Yazı, standart daktilo kağıtlarına makine ile yaprağın bir yüzüne, iki satır aralıklı olarak yazılmalı, her sayfasının iki yanında 3 cm boşluk bırakılmalıdır.

b) Başlık, Türkçe özet, İngilizce özet, Giriş, Materyal ve Metod, Bulgular, Tartışma (Sonuç), Kaynaklar her bir bölüm ayrı sayfalarla başlanmalıdır.

c) Yazarların ünvan kullanmaksızın adı (küçük

harf), soyadı (büyük harf) başlığın altında ortaya yazılmalıdır.

d) İlk başlık sayfasında, dip not ile yazarların görev yeri ve ünvanları ve yazı ile ilgili bilgi (kongrede sunulmuş olması veya herhangi bir kurumun desteği), yazışma adresi, ev, iş telefon, varsa faks no'su yazılmalıdır.

e) Bilimsel çalışmalarda konu bölümleri aşağıdaki gibi sıralanmalıdır:

- Türkçe Özet (50-150 kelimelik)

- İngilizce özet (İngilizce başlığı ile bir arada)

Özet, çalışma veya araştırmanın amacını ve kullanılan yöntemleri kısaca belirtmeli, ana bulguları, varılan sonucu destekleyecek ölçüde ayrıntılarıyla bildirilmeli, elde edilen sonuç açıklanmalıdır.

- Giriş, Materyal ve Metod, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar

f) Olgu bildirimlerinin bölümleri aşağıdaki gibi sıralanmalıdır.

- İngilizce Özet (İngilizce başlığı ile bir arada)

- Olgu (veya olguların) sunumu,

- Tartışma, Kaynaklar

g) Kaynaklar yazı içinde parantez içinde numaralanmalıdır.

h) Kaynaklar aşağıdaki gibi bir düzende yazılmalıdır:

Makaleler için:

- (Yazarın soyadı isim baş harfleri, 2'inci veya devamındaki yazarların isim baş harflerinden sonra, son yazarın isim baş harfinden sonra): - (Makalenin adı) - (Derginin Index Medicus'a göre kısaltılmış adı veya tam başlığı) - (Cilt sayısı): Sayı zorunlu değildir) - (Başlangıç sayısı) - (Yıl)

Örnek:

3. Fenel V, Vale GR, Brock GA: Respiration and cerebral blood flow in metabolic acidosis and alkalosis in human. J Appl Physiol 27:67, 1967.

Kitap için:

- (Yazarın soyadı isim baş harfleri, 2'inci veya devamındaki yazarların isim baş harflerinden sonra), (Kitabın adı), (Baskısı), (Yayınevi), (Şehir), (Sayfa), (Baskı yılı).

Örnek:

5. Nunn J: Applied Respiratory Physiology. 2nd Ed., Butterworths, London, 168, 1977.

j) Şekillerin (tablo, resim ve grafikler) no'ları yazı içinde parantez içinde belirtilmelidir. Fotoğraflar ayrı bir zarfa konulmalı ve arka yüzleri numarlanmalıdır. Şekillerin (tablo, resim, grafik, fotoğraf, slayt) alt yazıları ayrı bir sayfaya yazılmalı ve sıra numarası verilmelidir.

8. Yazılar 2'si orjinal, 2'si de kör (Yazarların isimleri, adresleri ve yapıldığı yer çıkarılmış olarak) olmak üzere 4 nüsha yollanmalıdır.

9. Yazı ve şekiller yazarlara iade edilmez.

10. Yukarıda sıralanan koşullara uymayan yazı kabul edilmez ve eksiklerin tamamlanması için yazarına iade edilir.

11. Yazılar, "Prof. Dr. Hüseyin Öz. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı 34303 Aksaray-İstanbul" adresine gönderilmelidir.

İÇİNDEKİLER devam

Olgu Sunumları / Case Reports

Miyastenia Gravis Hastalarında Perioperatif Anesteziik

Yaklaşım (5 Olgu Sunumu)

Perioperative Anesthetic Management of Patients with Myastenia Gravis (Report of Five Cases)

M. ŞENER, N. BOZDOĞAN, E. ÇALIŞKAN, D. KILIÇ, H. ÜLGER, A. TÜRKÖZ, G. ARSLAN **119-123**

Verapamil Zehirlenmesine Bağlı İnatçı Hipotansiyonda

İntraaortik Balon Pompa Desteği (Olgu Sunumu)

Intraaortic Balloon Pump Support in Resistant Hypertension Induced by Verapamil Toxicity

S. EKEMEN, B. YELKEN, S. GÜLEÇ, B. TANRIVERDİ **124-127**

Üyelik başvuru formu 128. sayfamızdadır.

ÜYELER (devam)

Suna Gören

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.*

Tayfun Güler

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.*

Beyhan Karamanhoğlu

*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.*

Meral Kanbak

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.*

Öner Süzer

*İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Farmakoloji
Anabilim Dalı, Prof. Dr.*

Belkıs Tanrıverdi

*Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.*

Mehmet Tuğrul

*İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyolojisi
Anabilim Dalı, Prof. Dr.*

Derleme

Kardiyak Cerrahide Sistemik İnflamasyon

Serdar ÇELEBİ *, Özge KÖNER **

ÖZET

Açık kalp cerrahisi sonrasında morbiditeyi arttıran en önemli etkenlerden biri olan sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kardiyopulmoner baypas tarafından oluşturulmaktadır. Bu inflamatuvar yanıtı başlatan çeşitli tetikleyici faktörler söz konusudur. Sistemik inflamatuvar yanıtı oluşturan mekanizmanın kompleks olması nedeniyle bu yanıtı en aza indirecek altın standart niteliğindeki bir tedavi stratejisi henüz geliştirilememiştir.

Bu makalede kardiyopulmoner baypas sonrası sistemik inflamatuvar yanıtın kompleks patogenezi ile bu yanıtı en aza indirecek yeni tedavi stratejilerine değinilmiştir.

Anahtar kelimeler: kardiyopulmoner baypas, inflamasyon, tedavi stratejileri

SUMMARY

Systemic Inflammation in Cardiac Surgery

Cardiopulmonary bypass leads to systemic inflammatory response syndrome which may cause increased postoperative morbidity following open heart surgery. There are several factors triggering this inflammatory response. Due to the complex nature of the inflammation, a gold standart therapy to minimize this response could not have been established yet.

In this article we focused on the complex pathogenesis of the systemic inflammatory response secondary to cardiopulmonary bypass and on the novel management strategies to minimize this response.

Key words: cardiopulmonary bypass, inflammation, management

GİRİŞ

Günümüzde açık kalp cerrahisinde mortalite oranı yeni gelişen operasyon teknikleri ve tedavi yöntemleri ile oldukça azalmıştır. Ancak, postoperatif dönemdeki morbidite oranı arzu edilen düzeylere indirilememiştir. Bunun en önde gelen nedeni kardiyopulmoner baypas (KPB) sonrası gelişen sistemik inflamatuvar yanıt sendromudur (SIRS). Sistemik inflamasyonu tetikleyici çeşitli faktörler söz konusudur. Kanın endotel dışı yüzey ile teması (kontakt aktivasyon), endotoksemi, iskemi-reperfüzyon hasarı ve cerrahi travma en önemlileridir (1-5). Bu inflamatuvar yanıt çoğu hastada kendi kendini sınırlarken bazı hastalarda daha şiddetli olmakta ve çeşitli postoperatif komplikasyonların gelişimine neden olmaktadır. Erişkin hastalarda görülen atrial fibrilasyon ve nörokognitif bozukluklar da sistemik inflamasyonun ne-

den olduğu komplikasyonlar arasındadır (6,7). Sonuçta sistemik inflamasyonu takiben gelişen çoğul organ yetersizliği postoperatif dönemde görülen en ciddi tablodur.

Açık kalp cerrahisinden sonra görülen sistemik inflamatuvar yanıtın etkisini en aza indirmek için son yıllarda çeşitli yeni farmakolojik ajanlar ve teknik stratejiler geliştirilmektedir. Bu yeni farmakolojik ajanların ortak özelliği inflamatuvar süreci çeşitli basamaklarda etkileyerek gelişebilecek komplikasyonları engellemektir. Aynı zamanda inflamatuvar yanıtı önlemeye yönelik peroperatif dönemdeki teknik uygulamalarda değişik tedavi stratejiler denemektedir.

KPB'ye bağlı SIRS tablosunda en az bilinen ve en çok tartışılan konu, sistemik inflamasyon patojenezinde hangi faktörlerin klinik olarak etkili olduğudur. Bu nedenle SIRS patojenezindeki ve tedavisindeki yeni görüşler, klasikleşmiş görüşlerin ışığı altında bu makalede toplanmıştır.

* İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzm. Dr.

** İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Doç. Dr.

Patofizyoloji

KPB'ye bağlı SIRS kardiyak cerrahi sonrası en sık görülen komplikasyon olmasına rağmen oluşum mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. İnflamatuar süreci etkileyen mekanizmalar; hücrel ve humoral sistemlerin aktivasyonu ve her ikisine bağlı olarak ortaya çıkan mediyatör yanıtlardır. Proinflamatuvar nitelikteki mediyatörlerin yapımı ve etkilerini kompanse etmek için bir taraftan da anti-inflamatuar nitelikli mediyatörler yapılmaktadır. Bu yanıtta kompensatris anti-inflamatuar yanıt sendromu (CARS) denilmektedir (8). KPB sonrası görülen SIRS, salınan proinflamatuvar ve anti-inflamatuar mediyatörler arasındaki denge bozukluğundan kaynaklanmaktadır (9). Postoperatif dönemdeki sistemik inflamatuvar yanıt çoğunlukla kendi kendini sınırlarken, bazı durumlarda çoğul organ yetersizliğine neden olabilecek kadar şiddetli bir seyir gösterebilmektedir (1). Proinflamatuvar ve anti-inflamatuar yanıtlar arasındaki denge, inflamasyonun şiddetini ve organ yetersizliği gelişmesini belirleyen temel faktördür. Bu yanıtlar arasında denge oluştuğu takdirde hasar daha büyük hale gelmeden düzelecektir. Aksi takdirde, kontrolsüz inflamatuvar yanıtın baskın olduğu hastalarda organ hasarı gelişirken, kontrolsüz anti-inflamatuar yanıtın baskın olduğu hastalarda immunosupresyon ve infeksiyöz komplikasyonlar gelişecektir (9,10). SIRS ve CARS arasındaki dengenin, benzer tetikleyici nedenlere maruz kalsalar da, bazı hastalarda korunurken diğerlerinde korunamamasının nedeninin genetik olduğuna dair veriler vardır (11).

Kontakt Aktivasyon

Açık kalp cerrahisinde KPB sonrası inflamatuvar süreç kanın endotelial olmayan yabancı yüzey teması ile başlamaktadır. Bu temas sonucunda (kontakt aktivasyon) kompleman, koagülasyon ve kallikrein sistemleri ile fibrinlizis gibi çeşitli protein kaskadları aktive olmaktadır (3).

Kompleman sistemi en az 20 protein içeren bir protein kaskadıdır. Bu sistem, kemotaktik aktivasyon, opsonizasyon, anafilaktik aktivasyon ve hücre ölümüne kadar giden çeşitli eylemler içinde yer alır. Kardiyak cerrahide kompleman sistemi esas olarak alternatif yolla (C3, C5) aktive olurken, klasik yol da endotoksin-antikör (C1 aktivasyonu) ve heparin-pro-

tamin komplekslerinin oluşumuyla aktive olabilir (12). Bu mekanizma protaminin kullanılmadığı çalışan kalpte baypas girişimleri sırasında görülmemektedir (13). Kardiyak cerrahide kompleman sisteminin esas olarak alternatif yolla aktive olması KPB hatlarının iç yüzeylerinde, normalde endotel hücre yüzeyinde C3'ün aktivasyonunu sınırlayan, yüzey inhibitörlerinin olmaması nedeniyle gelişmektedir. Bu durumda Faktör XII (Hageman faktörü) aktif hale geçer ve bu da prekallikreinden kallikrein oluşumuna neden olur. Aktif Faktör XII ve kallikrein varlığında anafilaktik ve kemotaktik aktiviteye sahip C3a ve C5a oluşur. Bu iki kompleman proteini lökosit kemotaksisi, nötrofil agregasyonu ve mast hücre degranülasyonu gibi etkiler ile inflamatuvar yanıtta önemli rol oynarlar. Aktive C3 ve C5 proteinleri histamin ile birlikte lökotrien B4, PAF, prostaglandinler, tromboksanlar ve TNF salınımına da etki ederler. Böylece sistemik inflamatuvar yanıt kliniğinde önemli yeri olan kapiller kaçak sendromu ve interstisyel ödeme neden olurlar.

Kontakt aktivasyonla aktive olan Faktör XII aynı zamanda Faktör XI'i uyararak intrinsik koagülasyon sistemini aktive eder, böylece trombin ve fibrin oluşumuna neden olur. Açığa çıkan kallikrein de plazmin oluşumunu sağlayarak fibrinolitik sistemi harekete geçirir. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile oluşan trombinin de inflamatuvar süreçte etkileri vardır. Bunlar, nötrofil ve monosit kemotaksisi, nötrofil adezyonu ve mast hücre aktivasyonudur (14). Diğer bir kompleman proteini olan C3b makrofajların bakteri fagositozunu uyarır (opsonizasyon).

Endotoksin

Endotoksin, KPB'ye bağlı sistemik inflamatuvar yanıt oluşumunda diğer bir tetikleyici faktördür. KPB sırasında endotoksin translokasyonu uzamış intestinal hipoperfüzyon nedeniyle oluşmaktadır. Çalışan kalpte baypas girişimlerinde endotoksin salınımı ve bunun neden olduğu sitokin kaskadı, KPB kullanılan girişimlere göre, çok daha azdır (13). Endotoksin kompleman sistemini aktive etmek ve sitokin salınımına neden olmakla inflamatuvar yanıtta yerini alır. Endotoksin bakteriyel bir lipopolisakkariddir ve kanda lipopolisakkarid bağlayıcı proteine (LBP) bağlanarak bir kompleks oluşturur. Bu kompleks makrofajlar tarafından yüzeyel CD14 reseptörlerince tanı-

nır ve fagosite olur. Bu arada makrofajlardan TNF- α ve endotel hücrelerinden IL-6, ve IL-1, salınımı gerçekleşir (15). Endotoksin aynı zamanda diğer sitokinlerin de salınımına (örn. IL-8) sebep olur.

Endotoksemi kardiyak cerrahide hemen hemen tüm hastalarda postoperatif dönemde gelişirken özellikle konjenital kalp cerrahisine girecek çocukların bir kısmında preoperatif olarak da gözlenmiştir (16). Bu hastaların prognozu diğerlerine göre daha kötüdür.

Sitokinler

Sistemik inflamasyonda önemli fonksiyonları olan proteinlerdir. Hücreler, özellikle lökositler, arasında iletişimi sağladıkları için interlökinler de denilmektedir. Kompleman faktörlerinin aktive ettiği monosit, makrofaj, lenfosit, fibroblast, trombosit ve endotel hücrelerinden salınmaktadır (3,17). Sitokinlerin, bir hasar ya da enfeksiyona karşı vücudu koruyucu özellikleri vardır. Patojene karşı immün sistemi (T ve B lenfositleri) aktive ederler. Çoğu sitokinin (TNF- β , IL-6, IL-8 vb.) proinflamatuvar etkisi varken bazılarının da (IL-10, IL-1ra) inflamasyonu sınırlamak için "feedback" mekanizması olarak anti-inflamatuvar etkileri vardır.

Sistemik inflamasyonda en erken salınan sitokin TNF- α 'dır. Monositler, makrofajlar (karaciğer kupffer hücreleri) ve lenfositler tarafından salınır. En önemli uyarıcıları endotoksinlerdir. Endotel hücreleri, monositleri, makrofajlar, nötrofiller ve fibroblastlara etki eder. Bu hücrelerden IL-1, IL-6, IL-8, PAF, lökotrienler, prostaglandinler ve tromboksan-A2 salınımını sağlar. Bunlar arasında esas etkiyi nötrofillere ve endotel hücrelerine gösterir. Nötrofillerden proteazların ve serbest O₂ radikallerinin salınımını sağlarlarken, endotel hücrelerinden interlökin salınımına neden olur. Kompleman ve koagülasyon sistemleri ile adezyon moleküllerinin aktivitesini artırır. Yüksek konsantrasyonlarda sarkoplazmadan Ca⁺⁺ salınımını engelleyerek miyokard depresyonu yapar ve nitrik oksid sentezini artırarak sistemik vasküler permeabilitede artışa neden olur. Pulmoner vasküler yatakta da permeabiliteyi artırarak akciğer sıvı içeriğinin artışına ve hipoksiye neden olur (18). KPB esnasında böbrekte glomerüler sistemde hücrel infiltrasyon ve vazokonstriksiyon yaparak glomerüler filtrasyon hızını azaltır ve böbrek fonksiyon bozuklu-

ğuna neden olur (19). İnterlökin-1'de, TNF- α gibi erken dönemde sentezlenen bir sitokindir. Salınımı ve fonksiyonları TNF- α 'ya benzer. İnterlökin-6, KPB esnasında daha stabil bir kinetiğe sahip olduğu için ölçümü daha güvenilir bir sitokindir. Kuvvetli proinflamatuvar etkisi vardır. İnterlökin-8, KPB sonrası artan en önemli sitokinlerden biridir. Nötrofillerin kemotaksisinde ve lizozomal enzimlerin salınımında etkindir.

Anti-inflamatuvar sitokinler de KPB sonrası dönemde etkin rol oynamaktadır. İnterlökin-10 bilinen en önemli anti-inflamatuvar sitokindir (20). KPB sonrasında proinflamatuvar sitokinlerin artışını takiben bir azalma dönemi başladığında, anti-inflamatuvar sitokinlerin (IL-10 ve IL-reseptör antagonisti; IL-1ra) seviyelerinde artış meydana gelir. Proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerindeki azalmanın anti-inflamatuvar sitokinlerin, TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 sentezini azaltarak, sağladıkları düşünülmektedir (21).

Kardiyopulmoner baypas sonrası Nitrik Oksid

KPB sonrasında proinflamatuvar sitokinler ve endotoksin, endotel hücreleri ve damar düz kas hücrelerinden indüklenebilir nitrik oksid sentetaz (iNOs) enzimini aktive ederek, nitrik oksid (NO) salınımına neden olurlar. Nitrik oksidin fizyolojik olarak vazomotor tonus üzerine vazodilatasyon yapıcı etkisi vardır. KPB sonrası kullanılan protamin ile protamin-heparin kompleksi de iNOs aktivasyonu ile NO salınımına neden olur (24). Bu durumda protamin sonrası görülen hipotansiyonun nitrik oksidin neden olduğu vazodilatasyona bağlı olduğu söylenebilir. NO, sistemik inflamatuvar süreçte vazodilatasyon ve vasküler permeabilitede artış gibi etkilerle patofizyolojide rol oynar. Nitrik oksidin yanısıra iNOs'un da direkt pulmoner vasküler permeabilite üzerine etkisi vardır. Endotel hücrelerinden Ca⁺⁺ bağımlı NOs tarafından L-arginin aminoasidinden fizyolojik olarak üretilen NO'un vücut üzerine koruyucu bir etkisi vardır. Ancak bu fizyolojik NO salınımı KPB sonrası azalır. TNF- α 'nın aktive ettiği iNOs'a bağlı sentezlenen nitrik oksid ise sistemik inflamasyon patofizyolojisinde etkin rol oynar (22,23). İnhale nitrik oksidin anti-inflamatuvar bir ajan olarak KPB sonrası sistemik inflamasyonda kullanımını araştıran bazı hayvan çalışmaları vardır (25,26). Bu çalışmalarda KPB sonrası kullanılan inhale nitrik oksidin IL-8 düzeyle-

rini azalttığı ve nötrofil kemoatraksiyonu üzerine etki ettiği görülmüşse de pulmoner apopitozise neden olduğu anlaşılmıştır. Ancak konjenital kalp cerrahisinde pulmoner hipertansiyonlu hastalarda pulmoner arter basıncını düşürmede, özellikle milrinonla birlikte kullanıldığında, etkili olduğu gösterilmiştir (27,28).

Nukleer Faktör Kappa B

Nukleer faktör kappa B (NF-kB), birçok proinflamatuar genin transkripsiyonunda rol oynayan bir faktördür. Normalde hücre sitoplazmasında inhibitör kappa B (IkB) proteinine bağlı ve inaktif halde bulunur. Ancak IL-1, TNF- α , LPS, serbest O₂ radikalleri, büyüme faktörü ve viral enfeksiyonlar tarafından uyarılır ve NF-kB-IkB kompleksi spesifik kinazlar tarafından fosforile edilerek ayrışır. Ayrışan NF-kB sitoplazmadan nukleusa geçer ve DNA'ya bağlanarak proinflamatuar sitokinler, iNOs ve adezyon moleküllerinin sentezini sağlar (29). İnterlökin-10, IkB fosforilasyonu ve NF-kB'nin DNA'ya bağlanmasını inhibe ederek NF-kB aktivitesini inhibe eder (30,31).

NF-kB, inflamasyon ve septik şok patofizyolojisinde sitokin ve diğer inflammatuar mediyatörlerin sentezi için genetik sinyali düzenler (32,33). Septik şok hastalarında yüksek seviyelerde seyretmesi kötü prognoz belirtisidir (32). Koroner arter cerrahisinde de KPB sonrası TNF- α artışı ile birlikte miyokardiyal NF-kB aktivasyonu gösterilmiştir (34). İskemi-reperfüzyon esnasında endotelial hücrede görülen apopitoziste NF-kB oldukça önemlidir (35). NF-kB, KPB'ye bağlı inflammatuar mediyatörlerin sentezinde merkezi bir konumda olduğundan, "curcumin" (36) ve "nicorandil" (39) gibi NF-kB inhibisyonu yapan ajanlar sistemik inflamasyon tedavisinde deneysel olarak araştırılmaktadır (37,38,40).

İskemi-Reperfüzyon Hasarı

İskemi-reperfüzyon hasarı da KPB'den sonra oluşan sistemik inflamasyonun bir parçasıdır. İskemi sırasında miyokard ve diğer dokular hipotermi ve kardiopleji ile korunurken, reperfüzyon aşamasında lökosit bağımlı bir hasarlanma görülmektedir. İskemi-reperfüzyon hasarının temelinde trombosit-lökosit agregasyonu ve mikrovasküler obstrüksiyon vardır. Bunlarla beraber interstisyel alana lökosit migrasyo-

nu ve sıvı kaçıışı ile lökosit degranülasyonu oluşur. Sonuçta bunlara bağlı olarak hücre hasarı, ödem ve apopitozis (hücre ölümü) görülür. Bu durum postoperatif dönemde başta miyokard disfonksiyonu olmak üzere çoğul organ yetersizliğinin patojenezinde temel rol oynar.

Reperfüzyon başladığında lökositlerin yüzeyindeki L-selektin molekülleri ile trombositlerin yüzeyinde bulunan P-selektin molekülleri arasında bir bağ oluşur. Böylece trombosit-lökosit agregasyonu gelişir. Aynı şekilde yine lökositler üzerindeki L-selektin molekülleri endotel hücre yüzeyindeki E-selektin molekülleri ile bir bağ oluşturarak lökositlerin endotel hücre yüzeyine yapışması ve hasarlı bölgeye hareket etmesi sağlanır. Sitokinler sayesinde aktive olmuş nötrofillerin yüzeyindeki CD-11 ve CD-18 integrin molekülleri endotel hücre yüzeyinde bulunan interselüler adezyon molekülü (ICAM) ve vasküler hücre adezyon molekülüne (VCAM) bağlanarak lökositlerin endotel hücre yüzeyine adezyonunu sağlarlar. Endotel hücre yüzeyindeki trombosit-endotel hücre adezyon molekülü (PECAM) sayesinde de interstisyel boşluğa hücre migrasyonu ve sıvı kaçıışı gerçekleşir. Bu sırada lökositlerden salınan proteolitik enzimler, lökotrienler ve serbest O₂ radikalleri, endotel hücre ve miyokard hücresinde lipid peroksidasyonuna ve hücre fonksiyon bozukluğu ile hücre ölümüne neden olur (41). Serbest O₂ radikallerinin endotelial hücreden NO salınımını inhibe etmesiyle oluşan vazokonstriksiyon da trombosit-lökosit mikroagregatları ile birlikte mikrovasküler dolaşımı bozar (42).

Reperfüzyon hasarı sonrası görülen apopitoziste serbest O₂ radikallerinin çok önemli bir rolü vardır. İnflamatuar mediyatörler (özellikle TNF- α) ve miyokard membranlarındaki reseptörler (TNF res. Tip I ve Tip II) apopitozise neden olmaktadır (43).

KPB ve Trombositler

KPB sırada trombosit aktivasyonu gerçekleşir. Heparin, hipotermi ve KPB'ye bağlı oluşan travma trombosit aktivasyonunda tetikleyici nedenlerdir. Aktive olmuş trombositlerde degranülasyon oluşur ve trombosit faktör-4, β tromboglobulin ve tromboksan B gibi maddeler salınır. Ancak, trombositler aktive olurlarken sayıları ve fonksiyonları azalır. Trombosit sa-

yısındaki azalmanın bir diğer nedeni hemodilüsyondur. Kardiyak cerrahiden sonra gelişen koagulopati ve kanamanın en sık nedeni trombositlerdeki bozulmadır.

Tedavide Farmakolojik Yaklaşımlar

Steroidler

Steroidler KPB sonrası gelişen inflamatuvar yanıtın erken ve geç dönemlerinde etkili olabilen ajanlardır. Metilprednizolonun KPB öncesi kullanımı proinflamatuvar sitokin salınımında belirgin bir azalma yapmaktadır (44). Buna ek olarak antiinflamatuvar (IL-10) sitokin üretiminde de artışa neden olduğu gösterilmiştir (45,46). Kawamura ve ark. (47) ise metilprednizolonun, antiinflamatuvar sitokinlerin (IL-10 ve IL-1 β) üretimine etki etmeden proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6 ve IL-8) üretimini azaltarak balansı etkilediğini ve böylece koruyucu etki gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Steroidler aynı zamanda endotoksin salınımını (48) ve lökosit integrin moleküllerini inhibe ederek lökositlerin endotel hücre yüzeyine adezyonunu engellerler (49). Diğer bir steroid ajan Deksa-metazon da, endotoksine bağlı monositlerden TNF- α salınımını ve aynı zamanda sitokinlere bağlı NO üretimini inhibe eder. Ancak, bununla birlikte deksametazonun KPB sonrası SIRS'e eşlik eden organ yetersizliklerinden sadece akciğer fonksiyonları üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (50).

Steroidlerin sistemik inflamasyon yanıtını azaltmada etkin olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ancak araştırılması gereken konu; yan etki meydana getirmeksizin steroidin hangi dozda kullanılması gerektiğidir. Profilaktik olarak düşük doz steroid kullanımı, herhangi bir yan etki meydana getirmeksizin, KPB sonrası sistemik inflamatuvar yanıtı azaltmasının yanısıra postoperatif dönemde daha iyi hemodinami, daha az kanama, daha kısa mekanik ventilasyon süresi ve yoğun bakımda kalış süresi sağlamaktadır (51). Düşük doz metilprednizolonun da (5-10 mg.kg⁻¹), en az yüksek doz metilprednizolon (30 mg.kg⁻¹) kadar, inflamatuvar yanıtı azalttığı ve yüksek dozlarda görülen metabolik asidoz ve hiperglisemi gibi yan etkilere neden olmadığı gösterilmiştir (52). Pediyatrik kalp cerrahisinde "prime" solusyona katılan metilprednizolonun postoperatif sistemik inflamatuvar yanıtı azaltmada ve klinik iyileşmeyi hızlandırmada etkili

olmadığı gösterilmiştir (53). Yine pediyatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada, KPB öncesi kullanılan yüksek doz (30 mg.kg⁻¹) metilprednizolonun düşük doz (2 mg.kg⁻¹) metilprednizolona sistemik inflamatuvar yanıtı etkilemede herhangi bir üstünlüğü saptanamamıştır (54). Günümüzde metilprednizolon biyouyumlu devrelerle birlikte KPB sonrası inflamatuvar yanıtı azaltmak amacıyla kullanılmaktadır.

Proteaz İnhibitörleri (Aprotinin)

Aprotinin bir serin proteaz inhibitördür. Kardiyak cerrahide kan kaybını önlemede ve transfüzyon gereksinimini azaltmada önerilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda antiinflamatuvar etkileri ön plana çıkmaya başlamıştır.

Düşük doz aprotinin kullanımında TNF- α salınımında inhibisyon ile nötrofil aktivasyonu ve adezyonunda azalma saptanmıştır (55,56). Aynı zamanda sitokin bağımlı NO salınımında azalma ile lökosit ekstravazasyonunda ve IL-8 konsantrasyonunda azalma (56) görülmüştür. İnflamasyona bağlı akciğer hasarında aprotininin nötrofil birikimini azaltıcı yönde etkili olduğu gösterilmiştir (56). Alveoler epitelden fizyolojik olarak salınan NO, KPB etkisiyle azalırken, aprotinin bu fizyolojik NO salınımını artırır (57).

Fosfodiesteraz İnhibitörleri

Bu ajanlar cAMP'nin fosfodiesteraz tarafından inhibe edilmesini engelleyerek hücre içinde cAMP ve Ca⁺⁺ artışına neden olurlar. Böylece miyokard üzerinde (+) inotropik etki meydana getirirler. Aynı zamanda periferik vazodilatatör etkileri ile SVR'de azalmaya neden olurlar. Bu etkileri nedeniyle kardiyak cerrahi sonrası ventriküler fonksiyon bozukluklarında kullanım endikasyonları vardır. Fosfodiesteraz inhibitörlerinin bu etkilerinin yanısıra hücre içi cAMP düzeylerindeki artışla ilişkili olarak anti-inflamatuvar etkileri de vardır. Amrinon ve vesnarinon, endotoksinin neden olduğu IL-1 β , TNF- α ve NO salınımını azaltır (58). Spesifik bir fosfodiesteraz inhibitörü olan milrinon da KPB sırasında kullanılırsa IL-6 ve IL-1, üretimini azaltır (59). Tüm bu anti-inflamatuvar etkiler artmış hücre içi cAMP düzeyleri ile sağlanır (59). Milrinon aynı zamanda splanktik perfüzyonu (gastrik mukozal pH) artırarak endotoksin ve IL-6 üretimini azaltır (60). Pentoksifilin de ksantin türevi bir

fosfodiesteraz inhibitörüdür. TNF- α ve IL-6 üretimini inhibe eder. Aynı zamanda trombosit agregasyonunu ve tromboksan A2 salınımını azaltır. Pozitif inotrop etkisi de vardır. Çağlı ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada (61) pentoksifilinin KPB sonrası inflamatuvar yanıtı azalttığı gösterilmiştir.

Antioksidanlar

Kardiyak cerrahi sonrası, oksidatif strese karşı, vücudun antioksidan kapasitesi azalmaktadır. Vücudun antioksidan kapasitesi, superoksid dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi iki antioksidan enzimin aktiviteleri ile ölçülmektedir. KPB sonrası serbest O₂ radikalleri sitokinler tarafından nötrofillerden salınırlar ve özellikle iskemi-reperfüzyon esnasında endotel hasarına neden olurlar. Serbest O₂ radikallerini inhibe edici antioksidan maddelerin inflamatuvar süreçteki etkileri araştırılmaktadır (62). En sık kullanılan antioksidanlar, E (α -tokoferol) ve C (askorbit asid) vitaminleridir. Nitekapon, E ve C vitaminleri üzerinden antioksidan etki yapan bir ajandır. Kardiyak cerrahide kardiyoplejiye eklenerek yapılan çalışmalarda nitekaponun lipid peroksidasyonunu azalttığı ve nötrofil agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (63,64). E ve C vitaminlerinin N-asetilsistein ile birlikte kardiyak cerrahi sonrası pulmoner entotelyal fonksiyonlar üzerine koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (65). Ancak, Lassning ve ark. (66), E vitaminin kardiyak cerrahi sonrası miyokard hasarı ve klinik sonuçlar üzerine bir etkisinin olmadığını gösteren bir çalışma yapmıştır. E ve C vitaminleri dışında, koenzim Q10'da antioksidan madde olarak araştırılmakta ve özellikle preoperatif kullanımı standart tedavi stratejilerinde yerini almaktadır. Rosenfeldt ve ark. (67) kardiyak cerrahi sonrası mitokondrial fonksiyonlar ve myokard kontraktilesi üzerine koenzim Q10'nun etkilerini araştırmışlardır.

Kompleman İnhibisyonu ve Monoklonal Antikorlar

Kompleman sistemindeki proteinlere karşı geliştirilen monoklonal antikorlar sistemik inflamasyonda akut faz reaksiyonunun inhibisyonunda ve iskemi-reperfüzyon hasarının azaltılmasında yeni tedavi olanakları sunmaya adaydırlar. C5 kompleman proteinine bağlanan tek zincirli antikorlar, KPB sonrası C5a ve C5-C9 kompleman proteinlerinin serum seviyele-

rini azaltmaktadırlar (68,69). Shernan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada (70), anti-C5 monoklonal antikor (Pexelizumab) ile kompleman aktivasyonunun inhibe edilmesinin, sol ventrikül fonksiyonları ve prognoz üzerine bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte, C3/C5 "convertaz" enzim inhibitörü (TP10) ile C1 esteraz inhibitörlerinin infantlarda inflamatuvar yanıtı azaltmada ve klinik sonuçlarda olumlu etkileri gösterilmiştir (71,72).

Heparin ve Diğer Glikozaminoglikanlar

Kardiyak cerrahide antikoagulan olarak kullanılan heparinin ve benzer glikozaminoglikanların anti-inflamatuvar etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Endotel hücreleri üzerine nötrofillerin adezyonunu sağlayan moleküller ile heparinin etkileşimi mevcuttur. İn vitro yapılan çalışmalarda akut inflamasyonda nötrofillerin birikimini sağlayan L-selektin ve P-selektin üzerine de inhibe edici etki gösterilmiştir (73). Heparinin IL-1 β , IL-6 ve TNF- α üretimi üzerine inhibe edici etkisi vardır. Benzer etkiler düşük molekül ağırlıklı heparinde de görülmüştür. Non-antikoagulan heparinin iskemi-reperfüzyon hasarında miyokard koruyucu etkisini gösteren hayvan çalışmaları yapılmıştır (74).

Teknik Yaklaşımlar

Heparin Kaplı Kardiyopulmoner Baypas Devreleri

Heparin kaplı devrelerin kullanım amacı, kanın yabancı yüzey ile temasını engellemek ve böylece inflamasyonda en önemli tetikleyicilerden olan kontakt aktivasyonu ve onun getirdiği komplikasyonları en aza indirmektir. Heparin kaplı devrelerin kullanıldığı hastalarda kompleman ve kallikrein sistem aktivasyonlarında (75,76,77), granulosit aktivasyonunda (90,91) ve trombosit adezyonunda azalma ile birlikte trombosit fonksiyonlarında artış (79) ve proinflamatuvar sitokin salınımında (75,94) önemli derecede azalma olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Pulmoner fonksiyonlar üzerine heparin kaplı devrelerin kullanımının koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (95). Ancak, klinik yararlılığı (postoperatif organ disfonksiyonu ile yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi) konusunda tartışmalar devam etmektedir.

Heparin kaplı devrelerin kullanımı konusunda bir diğer tartışma konusu, trombin oluşumu üzerine etkileri ve bunu takiben, heparinizasyon için doz ayarlanmasının yapılıp yapılmayacağıdır. Bu konuda yapılan ilk çalışmalarda endotelial olmayan yüzeyin heparinle kaplanması trombin oluşumunu büyük ölçüde azaltabileceği üzerinde durulmuştur (78). Ancak daha sonra, heparin kaplı devrelerin trombin oluşumunda bir azalmaya neden olmadığı yönünde çalışmalar yapılmıştır (79). Heparin kaplı devrelerin kullanılmasıyla sistemik heparinizasyonun yapılmasına gerek olmadığı (80,81) ya da düşük doz kullanılabilirliğini (82) savunan çalışmalar vardır. Ovrum ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada (83), heparin kaplı devre kullanımı sonrası ortaya çıkan trombin-antitrombin kompleksi ve protrombin fragman 1.2 değerlerine bakılmış ve düşük doz heparinizasyon (100 Ükg⁻¹, ACT=250 sn.) kullanımında, yüksek doz heparinizasyon (400 Ükg⁻¹, ACT=480 sn.) kullanılan vakalarla karşılaştırıldığında, bu değerlerde artış saptanmamıştır. Yine aynı çalışma grubunun başka bir çalışmada (84), heparin kaplı olmayan devrelerin kullanıldığı hastalarda, düşük doz heparinizasyonun, yüksek trombin-antitrombin kompleksi ve protrombin fragman 1.2 değerlerine rağmen, güvenli bulunduğu belirtilmiştir. Weiss ve ark.'nın (85) yaptığı bir çalışmada da, heparin kaplı devrelerin kullanımı sonrası düşük ve yüksek doz heparinizasyonlar arasında trombin oluşumu bakımından herhangi bir fark bulunmamıştır. Despotis ve ark. (86) ise trombin oluşumunun yüksek doz heparinizasyon ile daha iyi baskılandığını göstermişlerdir. Heparin kaplı devrelerle birlikte düşük doz sistemik heparin kullanımının, postoperatif kan kaybı ve kan transfüzyon gereksinimi üzerine etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir (83-89). Heparin kaplı devrelerle birlikte düşük doz heparin kullanılması kompleman (87-89) ve granulosit (90,91) aktivasyonunda bir azalma meydana getirebilir. Ancak, bu etki yüksek doz heparin kullanımında gösterilememiştir (92). Ollson ve ark.'nın daha sonra yaptıkları bir çalışmada ise (93) heparin kaplı devrelerle birlikte düşük doz heparin kullanımının inflammatuar mediyatörler üzerine bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Tüm bu karşıt görüşlü çalışmaların ışığı altında, heparin kaplı devrelerin antikoagulan etkisinin olmaması ve heparinin anti-inflamatuar etkisi göz önüne alındığında, tam doz heparinizasyonun daha etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Lökosit Filtrasyonu

Lökosit filtrasyonunun kullanılması ile yabancı yüzey teması sonucu aktive olmuş lökositlerin azaldığı (96) ve aynı zamanda iskemi-reperfüzyon hasarında ortaya çıkan nötrofil adezyonunun da (97) etkilendiği görülmüştür. Wilson ve ark. (98) koroner yatakta ve pulmoner yatakta lökosit sekestrasyonunun azaldığını göstermiş ve bunun postoperatif pulmoner ve kardiyak fonksiyonlar üzerine etkinliğini araştırmıştır. Yapılan bazı hayvan çalışmalarında organ fonksiyonları korunurken, diğer çalışmalarda herhangi bir koruyucu etki gösterilememiştir (99,100). Klinik çalışmalarda ise özellikle yaşlı hasta popülasyonunda (101) postoperatif O₂ gereksiniminin azaldığı ve yenidoğanda (102) postoperatif ilk gün beklenen vücut ısısı artışının olmadığı gösterilmiştir. Mihaljevic ve ark. (103) yaptıkları çalışmada ise postoperatif pulmoner fonksiyonlarda herhangi bir iyileşme gözlemlenmemiştir. Ancak, lökosit filtresi kullanılan hastalarda, standart arteriyel filtre kullanılan ya da hiç filtre kullanılmayan hastalara göre, dolaşımdaki lökosit sayılarında herhangi bir azalma saptanmamıştır (102,103). KPB esnasında lökosit ve trombositlerin kandan uzaklaştırılması özellikle pulmoner kapasitesi yetersiz olan hastalarda olumlu etki göstermiştir (104,105).

Ultrafiltrasyon

KPB sırasında ultrafiltrasyon, plazmadan sıvı ve düşük molekül ağırlıklı moleküllerin uzaklaştırılmasını sağlar. Özellikle çocuklarda KPB sonrası total vücut sıvısında artış görülür. Bu nedenle ultrafiltrasyon ile sıvı çekmek, çocuk hastalarda hemodinamik ve solunumsal parametrelere olumlu etki eder (106). Ultrafiltrasyon aynı zamanda KPB sırasında salınan bazı proinflammatuar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin uzaklaştırılmasını da sağlar (107,108). Aynı zamanda ultrafiltrasyon sonrası kompleman aktivasyonunun azaldığını gösteren çalışmalar vardır (107). Ancak, pediyatrik hastalarda TNF- α ve IL-6 seviyelerinde herhangi bir azalma gösterilememiştir (109). Bu çalışmalar sonrasında, yine de ultrafiltrasyonun, sıvı çekerek kliniğe etkisinin ötesinde, inflammatuar yanıtı azaltarak klinik bir avantaj sağladığı söylenemez.

KPB Pompaları ve Pompa Akımları

İnsan vücudunda fizyolojik kan akımı pulsatildir.

KPB sırasında pulsatil bir kan akımı oluşturulmasının doku perfüzyonu için daha yararlı olacağı düşünülmüştür. Ancak klinik olarak kesin sonuçlar elde edilememiştir. Pulsatil kan akımının inflamatuvar sürece olan etkisini araştıran çalışmalar da vardır. Bazı çalışmalarda ⁽¹¹⁰⁾ endotoksin ve proinflamatuvar sitokin salınımında azalma gösterilirken bazılarında ⁽¹¹¹⁾ gösterilememiştir.

Günümüzde kullanılan “centrifugal” pompaların “roller” pompalara klinik bir üstünlüğü gösterilememiştir ⁽¹¹²⁾. “Centrifugal” pompaların endotoksin, kompleman proteinleri ve proinflamatuvar sitokinleri artırdığına dair çalışmalar vardır ^(113,114).

Biventriküler Baypas

Drew-Anderson tekniği olarak ta bilinen biventriküler baypas tekniğinin özelliği KPB esnasında hastanın akciğerlerinin ventilasyonunun sürdürülmesidir. Gaz alışverişi hastanın kendi akciğerleri tarafından yapılmakta ve ek bir oksijenatör kullanılmamaktadır. Bu teknikte çift arteriyel (aort ve pulmoner arter) ve çift atriyal (sağ ve sol atrium) kanulasyon yapılmaktadır. Köpeklerde yapılan bir çalışmada ⁽¹¹⁵⁾ postoperatif pulmoner fonksiyonlar ile lökosit ve trombosit fonksiyonlarının daha iyi korunduğu gösterilmiştir. Biventriküler baypas tekniğinin insanlar üzerinde kullanıldığı 30 hastalık bir çalışmada ⁽¹¹⁶⁾ proinflamatuvar sitokin seviyelerinde (IL-6, IL-8) azalma ile birlikte anti-inflamatuvar (IL10) seviyelerinde artış saptanmıştır. Aynı zamanda ekstübasyon zamanı, postoperatif kanama ve kan transfüzyon gereksiniminin azaldığı görülmüştür. Bu olumlu gelişmelerin altında KPB sırasında akciğerlerin perfüze olması ve reperfüzyon hasarından korunması yatmaktadır. Bununla birlikte yabancı yüzey oluşturacak bir oksijenatörün kullanılmaması da inflamatuvar yanıtın azalmasında etkili olmuştur. Ancak, tekniğin oldukça zor olması, hastaya getireceği olumlu ve olumsuz katkıların değerlendirilmesini gerektirmektedir. Bu da kullanım alanını oldukça kısıtlamaktadır. Ancak, preoperatif pulmoner fonksiyonları oldukça bozuk olan hastalarda postoperatif komplikasyonlar düşünlerek kullanılabilir.

Kardiyopulmoner Baypas Isısı

KPB esnasında çeşitli ısı derecelerinin inflamatuvar

yanıt üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmalarda hipotermi 26-28°C kabul edilirken, normotermi kimi araştırmacılar tarafından 33-34°C, kimi araştırmacılar tarafından ise 36-37°C olarak kabul edilmiştir. Bazı çalışmalarda normotermide adezyon moleküllerinin ve lökosit proteolitik enzimlerinin, hipotermiye göre arttığı, görülmüştür ^(117,118). Ancak, yine bu çalışmalarda ortaya konmuştur ki; hipotermi inflamatuvar mediyatörlerin salınımını ortadan kaldırmakta, sadece geciktirmektedir ⁽¹¹⁹⁾. Bu konudaki diğer çalışmalarda ^(120,121) ise farklı ısı derecelerinde inflamatuvar mediyatörler arasında bir fark bulunamamıştır. Normoterminin hipotermiye göre NO üretimini artırdığı ve bunun da sistemik vasküler rezistans azalmaya neden olduğu gösterilmiştir ⁽¹²²⁾. Farklı ısıların kullanılmasında klinik prognoz açısından herhangi bir fark görülmemiştir ⁽¹²³⁾. Ancak, farklı organ sistemlerine bakıldığında, sol ventrikül fonksiyonlarının normotermik grupta hipotermik gruba göre daha iyi olduğu gözlemlenmiş, bunun da sıcak kardiyopleji kullanımından kaynaklanabileceği düşünülmüştür ^(124,125). Beyin korunması açısından bakıldığında ise, hipoterminin daha koruyucu olduğu görülmüştür ^(126,127). Postoperatif atrial fibrilasyon da 28°C’de, 34°C’ye göre daha sık görülmüştür ⁽¹²⁸⁾.

SONUÇ

KPB’ye bağlı inflamatuvar yanıtın azaltılması kardiyak cerrahinin başarısını daha da artıracaktır. İnflamatuvar reaksiyondan korunmak için, cerrahlar arasında atan kalpte baypas uygulaması yaygın hale gelmiştir. Ancak yine de KPB, kardiyak cerrahideki önemli yerini uzun yıllar koruyacaktır. Bu nedenle KPB’den sakınmaktan ziyade onu daha biyoyoumlu hale getirmek ve yeni anti-inflamatuvar tedavi stratejileri geliştirmek amacımız olmalıdır.

KPB’nin başlattığı sistemik inflamatuvar yanıtın patogeneğinde kompleks bir mekanizma vardır. Kompleman sistem aktivasyonu, endotoksin salınımı, lökosit aktivasyonu, adezyon moleküllerinin açığa çıkışı ve çeşitli endojen maddelerin (serbest O₂ radikalleri, sitokinler, araşidonik asid metabolitleri, PAF, NO, endotelin vb.) salınımı gibi birçok sistem bu kompleks mekanizmada rol alır. Tedavi aşamasında, tek bir sistemin tek bir mediyatörünün inhibe edilmesi, klinik sonuçlarda belirgin bir iyileştirme sağlayamaz. İnflamatuvar yanıt multifaktöriyel olduğu için aynı anda

çeşitli sistemlerin kontrol altına alınması (kombine tedavi) daha etkili olabilir ya da tüm inflamatuvar kaskadın merkezinde rol alan mucizevi bir mediyatör kontrol altına alınmalıdır. Yapılan son çalışmalarda, selektif olarak inhibe edilerek inflamatuvar yanıtı engelleyebilecek böyle merkezi bir rol için NF kB araştırılmaktadır (47-51).

Günümüzde KPB sonrası sistemik inflamatuvar yanıtı en aza indirmek için hem farmakolojik, hem teknik ve mekanik yeni stratejilerin birlikte yer aldığı kombine tedaviler uygulanmaktadır (129). Birçok merkezde, steroid ve aprotinin, heparin kaplı devreler ve peroperatif ultrafiltrasyonla birlikte kullanılmaktadır. Ancak, inflamatuvar yanıt patogenezinde bazı sistemlerin diğerlerine göre dominant olduğu ve bunun hastalar arasında değişim gösterdiği düşünülmektedir. Hastalar arasındaki bu farklılıklar nedeniyle, en iyi farmakolojik ve teknik “hedefe yönelik” tedavi kombinasyonları çok merkezli, plasebo-kontrollü geniş araştırmalar ile bulunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 112:676-692, 1997.
2. Hall RI, Smith MS, Ricker G, Westaby S: The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 85:766-782, 1997.
3. Paparella D, Yau TM, Young E: Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 21:232-244, 2002.
4. Fagon JY, Chastre A, Novara P, Medioni, Gilbert C: Characterization of intensive care unit patients using a model based on the presence or absence of organ dysfunctions and/or infection: the ODIN model. *Intensive Care Med* 19:137-144, 1993.
5. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R: The euroSCORE study group: European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 16:9-13, 1999.
6. Fontes ML, Mathew JP, Rinder HM, et al: Atrial fibrillation after cardiac surgery/cardiopulmonary bypass is associated with monocyte activation. *Anesth Analg* 101:17-23, 2005.
7. Grocott HP, Homi HM, Puskas F: Cognitive dysfunction after cardiac surgery: revisiting etiology. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 9(2):123-129, 2005.
8. Bone RC: Sepsis, SIRS and CARS. *Crit Care Med* 24:1125-1128, 1996.
9. Bone RC: Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 24:163-172, 1996.
10. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA: Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 112:235-243, 1997.
11. Wax RS, Angus DC: The molecular genetics of sepsis. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin, Springer 3-17, 2000.
12. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al: Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 96:3542-3548, 1997.
13. Gu JY, Mariani MA, Boonstra PW, Grndjean JG, van Overen W: Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass. *Chest* 116:892-898, 1999.
14. Bar-Shavit R, Kahn A, Wilner GD: Monocyte chemotaxis: stimulation by specific exosite region in thrombin. *Science* 220:723-731, 1983.
15. Jirik FR, Podor TJ, Hirano T, et al: Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. *J Immunol* 142:144-147, 1989.
16. Lequier LL, Nikaidoh H, Leonard SR, Bokovoy JL, White ML, Scannon PJ, Giroir BP: Preoperative and postoperative endotoxemia in children with congenital heart disease. *Chest* 117:1706-1712, 2000.
17. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: Lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 63:269-276, 1997.
18. Worrall NK, Chang K, Lejeune WS, et al: TNF- α causes reversible in vivo systemic vascular barrier dysfunction via NO-dependent and -independent mechanisms. *Am J Physiol* 273:H2565-H2574, 1997.
19. Meldrum DR, Donahoo KK: Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome. *J Surg Res* 85:185-199, 1999.
20. Seghaye M, Duchateau J, Bruniaux J, et al: Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:545, 1996.
21. McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, et al: Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: Contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth* 75: 724, 1995.
22. Sato H, Zhao ZQ, Todd JC, et al: Basal nitric oxide expression endogenous cardioprotection during reperfusion by inhibition of neutrophil-mediated damage after surgical revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:399-409, 1997.
23. Engelman DT, Watanabe M, Engelman RM, et al: Constitutive nitric oxide release is impaired after ischemia and reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:1047-1053, 1995.
24. Takakura K, Mizogami M, Fukuda S: Protamine sulfate causes endothelium-independent vasorelaxation via inducible nitric oxide synthase pathway. *Can J Anaesth* 53(2):162-167, 2006.
25. El Kebir D, Hubert B, Taha R, et al: Effects of inhaled nitric oxide on inflammation and apoptosis after cardiopulmonary bypass. *Chest* 128(4):2910-2917, 2005.
26. El Kebir D, Taha R, Hubert B, Gauvain D, Gangal M, Blaise A: The anti-inflammatory effect of inhaled nitric oxide on pulmonary inflammation in a swine model. *Can J Physiol Pharmacol* 83(3):252-258, 2005.
27. Khazin V, Kaufman Y, Zabeeda D, et al: Milrinone and nitric oxide: combined effect of pulmonary artery pressures after cardiopulmonary bypass in children. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18(2):156-159, 2004.
28. Hubble CL, Cheifetz IM, Craig DM, Quick G, Meliones JN, Clark RH: Inhaled nitric oxide results in deteriorating hemodynamics when administered during cardiopulmonary bypass in neonatal swine. *Pediatr Crit Care Med* 5(2):196-198, 2004.
29. Baldwin Jr AS: The NF-kappa B and I kappa B proteins. New discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* 14:649-683, 1996.
30. Shottelius A, Mayo MW, Sartor RB, Baldwin Jr AS: Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of kB kinase activity and nuclear factor kB DNA binding. *J Biol Chem* 274: 31868-31874, 1999.
31. Qing M, Nimmesgern A, Heinrich PC, et al: Intrahepatic synthesis of tumor necrosis factor- α related to cardiac surgery is inhibited by interleukin-10 via the Janus kinase (Jak)/ signal transducers and activator of transcription (STAT) pathway. *Crit Care Med* 31(12): 2769-2775, 2003.
32. Liu SF, Malik AB, et al: NF-kappaB activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 290(4):L622-645, 2006.
33. Wang XW, Tan NS, Ho B, Ding JL: Evidence for the ancient origin of the NF-kappaB/IkappaB cascade: Its archaic role in pathogen infection and immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(11):4204-4209, 2006.
34. Meldrum DR, Partrick DA, Cleveland JC Jr, et al: On-pump coronary artery bypass surgery activates human myocardial NF-kB and increases TNF-alpha in the heart. *J Surg Res* 112(2):175-179, 2003.
35. Boyle EM Jr, Canty TG Jr, Morgan EN, Yun W, Pohlman TH, Verier ED: Treating myocardial ischemia-reperfusion injury

- by targeting endothelial cell transcription. *Ann Thorac Surg* 68(5):1949-1953, 1999.
36. **Yeh CH, Chen TP, Wu YC, Lin YM, Lin PJ:** Inhibition of NF-kappaB activation with curcumin attenuates plasma inflammatory cytokines surge and cardiomyocytic apoptosis following cardiac ischemia-reperfusion. *J Surg Res* 125(1):109-116, 2005.
37. **Yeh CH, Lin YM, Wu YC, Lin PJ:** Inhibition of NF-kappaB activation can attenuate ischemia/reperfusion-induced contractility impairment via decreasing cardiomyocytic proinflammatory gene up-regulation and matrix metalloproteinase expression. *J Cardiovasc Pharmacol* 45(4):301-309, 2005.
38. **Florens E, Salvi S, Peynet J, et al:** Can statins reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass? A clinical study. *J Card Surg* 16(3):232-239, 2001.
39. **Kawamura T, Kadosaki M, Nara N, Wei J, Endo S, Inada K:** Nicorandil attenuates NF-kappaB activation, adhesion molecule expression, and cytokine production in patients with coronary artery bypass surgery. *Shock* 24(2):103-108, 2005.
40. **Ueno T, Sawa Y, Kitagawa-Sakakida S, et al:** Nuclear factor-kappa B decoy attenuates neuronal damage after global brain ischemia: a future strategy for brain protection during circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122(4):720-727, 2001.
41. **Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J:** The role of the neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 43:860-878, 1999.
42. **Zahler S, Massoudy P, Hartl H, Hahnel C, Meisner H, Becker BF:** Acute cardiac inflammatory response to postischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* 41:722-730, 1999.
43. **Stammberger U, Gaspert A, Hillinger S, et al:** Apoptosis induced by ischemia and reperfusion in experimental lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 69:1532-1536, 2000.
44. **Wan S, DeSmet JM, Antoine M, et al:** Steroid administration in heart and heart-lung transplantation. Is the timing adequate? *Ann Thorac Surg* 61:674-678, 1996.
45. **Celik NB, Gormus N, Okesli S, Gormus ZI, Solak H:** Methylprednisolone prevents inflammatory reaction occurring during cardiopulmonary bypass: effects on TNF-alpha, IL-6, IL-8, IL-10. *Perfusion* 19(3):185-191, 2004.
46. **Giomarelli P, Scolletta S, Borrelli E, Biagioli B:** Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Ann thorac Surg* 76(1):117-123, 2003.
47. **Kawamura T, Inada K, Nara N, Wakusawa R, Endo S:** Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care Med* 27:545-548, 1999.
48. **Wan S, LeClerc JL, Huynh CH, et al:** Does steroid pretreatment increase endotoxin release during clinical cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:1004-1008, 1999.
49. **Gormley SM, Armstrong MA, McMurray TJ, McBride WT:** The effect of methylprednisolone on cytokine concentration and leukocyte adhesion molecule expression in an isolated cardiopulmonary bypass system. *Cytokine* 22(5):149-155, 2003.
50. **Morariu AM, Loeff BG, Aarts LP, et al:** Dexamethasone: benefit and prejudice for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting: a study of myocardial, pulmonary, renal, intestinal, and hepatic injury. *Chest* 128(4):2677-2687, 2005.
51. **Whitlock RP, Young E, Noora J, Farrokhyar F, Blackall M, Teoh KH:** Pulse low dose steroids attenuate post-cardiopulmonary bypass SIRS; SIRS I. *J Surg Res* 2004; (basimda)
52. **Bourbon A, Vionnet M, Leprince P, et al:** The effect of methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypass-induced systemic inflammatory response. *Eur J Cardiothorac Surg* 27(4):729-730, 2005.
53. **Gessler P, Hohl V, Carrel T, et al:** Administration of steroids in pediatric cardiac surgery: impact of clinical outcome and systemic inflammatory response. *Pediatr Cardiol* 26(5):595-600, 2005.
54. **Varan B, Tokel K, Mercan S, Donmez A, Aslamaci S:** Systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass and its modification by methylprednisolone. High dose versus low doses. *Pediatr Cardiol* 23(4):437-441, 2002.
55. **Hill GE, Alonso A, Spurzem JR, Stammers AH, Robbins RA:** Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:1658-1662, 1995.
56. **Hill GE, Pohorecki R, Alonso A, Rennard SI, Robbins RA:** Aprotinin reduces Interleukin-8 production and lung neutrophil accumulation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 83:696-700, 1996.
57. **Erdoğan M, Kalaycıoğlu S, İriş E:** Protective effect of aprotinin against lung damage in patients undergoing CABG surgery. *Acta Cardio* 60(4):367-372, 2005.
58. **Takeuchi K, del Nido PJ, Ibrahim AE, et al:** Vesnarinone and amrinone reduce systemic inflammatory response syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:375-382, 1999.
59. **Hyashida N, Tomoeda H, Oda T, et al:** Inhibitory effect of milrinone on cytokine production after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 69: 1661-1667, 1999.
60. **Mollhoff T, Loick HM, Van Haken H, et al:** Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass (CPB). *Anesthesiology* 90:72-80, 1999.
61. **Cagli K, Ulas MM, Ozisik K, et al:** The intraoperative effect of pentoxifylline on the inflammatory process and leukocytes in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 20(1):45-51, 2005.
62. **Westhuyzen J, Cochrane AD, Tesar PJ, et al:** Effective of preoperative supplementation with --tocopherol and ascorbic aside on myocardial injury in patients undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113: 942-948, 1997.
63. **Vento AE, Aittomaki J, Verkkala KA, et al:** Nitcapone as an additive to crystalloid cardioplegia in patients who had coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 68:413-420, 1999.
64. **Pesonen EJ, Vento AE, Ramo OJ, Vuorte J, Jansson SE, Repo H:** Nitcapone reduce cardiac neutrophil accumulation in clinical open heart surgery. *Anesthesiology* 91:355-361, 1999.
65. **Angdin M, Settergren G, Starkopf J, Zilmer M, Zilmer K, Vaage J:** Protective effect of antioxidants on pulmonary endothelial function after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 17(3):314-320, 2003.
66. **Lassningg A, Punz A, Barker R, et al:** Influence of intravenous vitamin E supplementation in cardiac surgery on oxidative stress: a double-blinded, randomized, controlled study. *Br J Anaesth* 90(2):148-154, 2003.
67. **Rosenfeldt F, Marasco S, Lyon W, et al:** Coenzyme Q10 therapy before cardiac surgery improves mitochondrial function and in vitro contractility of myocardial tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129(1): 25-32, 2005.
68. **Tofukuji M, Stahl GL, Agah A, Metais C, Simons M, Sellke FW:** Anti- C5a monoclonal antibodies reduces cardiopulmonary bypass and cardioplegia-induced coronary endothelial dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:1060-1068, 1998.
69. **Fitch JC, Rollins S, Matis L, et al:** Pharmacology and biological efficacy of a recombinant, humanized, single chain antibody C5 complement inhibitor in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Circulation* 100:2499-2506, 1999.
70. **Shernan SK, Fitch JC, Nussmeier NA, et al:** Impact of pexelizomab, an anti-C5 complement antibody, on total mortality and adverse cardiovascular outcomes in cardiac surgical patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 77(3):942-949, 2004.
71. **Li JS, Sanders SP, Perry AE, et al:** Pharmacokinetics and safety of TP10, soluble complement reseptor 1; in infants undergoing cardiopulmonary bypass. *Am Heart J* 147(1):173-180, 2004.
72. **Tassani P, Kunkel R, Richter JA, et al:** Effect of C1-esterase-inhibitor on capillary leakage and inflammatory response syndrome during arterial switch operations in neonates. *J cardiothorac Vasc Anesth* 15(4):469-473, 2001.
73. **Nelson RM, Cecconi O, Roberts GW, Aruffo A, Linhardt RJ, Bevilacqua MP:** Heparin oligosaccharides binds L- and P-selectin and inhibit acute inflammation. *Blood* 82:3253-3258, 1993.
74. **Kouretas PC, Kim YD, Cahill PA, et al:** Nonanticoagulant heparin prevents coronary endothelial dysfunction after brief ischemia-reperfusion injury in dog. *Circulation* 99:1062-1068, 1999.
75. **Gu YJ, Van Oeveren W, Akkerman C, Boonstra PW, Huyzen RJ, Wildevuur CR:** Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 55:917-922, 1993.
76. **Te Velthuis H, Baufreton C, Jansen PG, et al:** Heparin coating of extracorporeal circuits inhibits contact activation during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114:117-122, 1997.
77. **Moën O, Hogasen K, Fosse E, et al:** Attenuation of change in leukocyte surface markers and complement activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 63:105-111, 1997.
78. **Gott VL, Whiffen JD, Dutton RC:** Heparin bonding on col-

- loidal graphite surfaces. *Science* 142:1297-1298, 1963.
- 79. Gorman RC, Ziats NP, Rao AK, et al:** Surface-bound heparin fails to reduce thrombin formation during clinical cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111: 1-12, 1996.
- 80. Von Segesser LK, Turina M, et al:** Cardiopulmonary bypass without systemic heparinization: performance of heparin-coated oxygenators in comparison with classic membrane and bubble oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 98:386-396, 1989.
- 81. Dowling RD, Brown ME, Whittington RO Jr, et al:** Clinical cardiopulmonary bypass without systemic anticoagulation. *Ann Thorac Surg* 56:1176-1178, 1993.
- 82. Aldea GS, Doursounian M, O'Gara P, et al:** Heparin-bonded circuits with a reduced anticoagulation protocol in primary CABG: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 62:410-418, 1996.
- 83. Ovrum E, Brosstad F, Holen EA, et al:** Effects on coagulation and fibrinolysis with reduced versus full systemic heparinization and heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Circulation* 92:2579-2584, 1995.
- 84. Ovrum E, Brosstad F, Holen EA, et al:** Complete heparin-coated (CBAS) cardiopulmonary bypass and reduced systemic heparin dose; effects on coagulation and fibrinolysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 10:449-455, 1996.
- 85. Weiss BM, von Segesser LK, Turina M, et al:** Perioperative course and recovery after heparin-coated cardiopulmonary bypass: low dose versus high dose heparin management. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10:464-470, 1996.
- 86. Despotis GJ, Joist JE, Hogue Jr CW, et al:** More effective suppression of hemostatic system activation in patients undergoing cardiac surgery by heparin dosing based on a heparin blood concentration rather than ACT. *Thromb Haemost* 76:902-908, 1996.
- 87. Von Segesser LK, Weiss BM, Garcia E, et al:** Reduction and elimination of systemic heparinization during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:790-799, 1992.
- 88. Von Segesser LK, Weiss BM, Pasic M, et al:** Risk and benefit of low systemic heparinization during open heart operations. *Ann thorac Surg* 58:391-398, 1994.
- 89. Ovrum E, Holen EA, Tangen G, et al:** Completely heparinized cardiopulmonary bypass and reduced systemic heparin: clinical and hemostatic effects. *Ann Thorac Surg* 60:365-371, 1995.
- 90. Fosse E, Moen O, Johnson E, et al:** Reduced complement and granulocyte activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 58:472-477, 1994.
- 91. Borowiec J, Thelin S, Bagge L, et al:** Heparin-coated circuits reduce activation of granulocyte during cardiopulmonary bypass: a clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:642-647, 1992.
- 92. Ovrum E, Mollnes TE, Fosse E, et al:** High and low heparin dose with heparin-coated cardiopulmonary bypass: activation of complement and granulocytes. *Ann Thorac Surg* 60:1755-1761, 1995.
- 93. Olsson C, Seigbahn A, Halden H, et al:** No benefit of reduced heparinization in thoracic aortic operation with heparin-coated bypass circuits. *Ann Thorac Surg* 69:743-749, 2000.
- 94. Steinberg BM, Grossi EA, Schwarz DS, et al:** Heparin bonding of bypass circuits reduces cytokine release during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 60:525-529, 1995.
- 95. Redmond JM, Gillinov AM, Stuart RS, et al:** Heparin-coated bypass circuits reduce pulmonary injury. *Ann thorac Surg* 56:474-479, 1993.
- 96. Bando K, Pillai R, Cameron DE, et al:** Leukocyte depletion ameliorates free radical-mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99:873-877, 1990.
- 97. Byrne JG, Smith WJ, Murphy MP, et al:** Complete prevention of myocardial stunning, contracture, low reflow and edema after heart transplantation by blocking neutrophil adhesion molecules during reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:1589-1596, 1992.
- 98. Wilson IC, DiNatale JM, Gillinov AM, et al:** Leukocyte depletion in a neonatal model of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 55:12-19, 1993.
- 99. Steimle CN, Guynn TP, Morganroth ML, et al:** Neutrophils are not necessary for ischemia-reperfusion lung injury. *Ann Thorac Surg* 53:64-73, 1992.
- 100. Gillinov AM, Redmond JM, Winkelstein JA, et al:** Complement and neutrophil activation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 57:126-133, 1994.
- 101. Colemar SM, Demastrie L:** Leukocyte depletion reduces postoperative oxygen requirements. *Ann Thorac Surg* 58:1567-1568, 1994.
- 102. Englander R, Cardarelli MG:** Efficacy of leukocyte filters in the bypass circuit for infants undergoing cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 60:533-535, 1995.
- 103. Mihaljevic T, Tönz M, von Segesser LK, et al:** The influence of leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass on postoperative lung function: a clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:1138-1145, 1995.
- 104. Morioka K, Muraoka R, Chiba Y, et al:** Leukocyte and platelet depletion with a blood cell separator: effects on lung injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111:45-54, 1996.
- 105. Chiba Y, Morioka K, Muraoka R, et al:** Effects of depletion of leukocytes and platelets on cardiac dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 65:107-114, 1998.
- 106. Naik SK, Knight A, Elloit M:** A prospective randomized study of a modified technique of ultrafiltration during pediatric open-heart surgery. *Circulation* 84(Suppl III):III-422-431, 1991.
- 107. Journois D, Pouard p, Greeley WJ, et al:** Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery: effects on hemostasis, cytokines and complement components. *Anesthesiology* 81:1181-1189, 1994.
- 108. Wang MJ, Chiu IS, Hsu CM, et al:** Efficacy of ultrafiltration in removing inflammatory mediators during pediatric cardiac operations. *Ann thorac Surg* 61:651-666, 1996.
- 109. Saatvedt K, Lindberg H, Gerian OR, et al:** Ultrafiltration after cardiopulmonary bypass in children: effects on hemodynamics, cytokines and complement. *Cardiovasc Res* 31:596-602, 1996.
- 110. Watarida S, Mori A, Onoe M, et al:** A clinical study on the effects of cardiopulmonary bypass on the blood endotoxin levels. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:620-625, 1994.
- 111. Taggard DP, Sundaram S, McCartney C, et al:** Endotoxemia, complement and white blood cells in cardiac surgery: a randomized trial of laxatives and pulsatile perfusion. *Ann Thorac Surg* 57:376-382, 1994.
- 112. Klein M, Dauben HP, Schulte HD, et al:** Centrifugal pumps during routine open heart surgery improves clinic outcome. *Artif Organs* 22:326-363, 1998.
- 113. Ashraf S, Butler J, Tian Y et al:** Inflammatory mediators in adults undergoing cardiopulmonary bypass: comparison of centrifugal and roller pumps. *Ann Thorac Surg* 65:480-484, 1998.
- 114. Baufretton C, Intrator L, Jansen PG, et al:** Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using roller or centrifugal pumps. *Ann Thorac Surg* 67:972-977, 1999.
- 115. Mendler N, Heimisch H, Schad H:** Pulmonary function after biventricular bypass for autologous lung oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg* 17:325-330, 2000.
- 116. Richter JA, Meisner H, Tassani P, Barankay A, Dietrich W, Braun SL:** Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 69:77-83, 2000.
- 117. Menasché P, Peynet J, Larivier J, et al:** Does normothermia during cardiopulmonary bypass increase neutrophil-endothelium interactions? *Circulation* 90(part II):II-275-279, 1994.
- 118. Menasché P, Peynet J, Haefner-Cavaillon N, et al:** Influence of temperature on neutrophil trafficking during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation* 92(Suppl II):II-334-340, 1995.
- 119. Le Deist F, Menasché P, Kucharsky C, Bel A, Piwinca A, Bloch G:** Hypothermia during cardiopulmonary bypass delays but does not prevent neutrophil-endothelium cell adhesion. *Circulation* 92 (Suppl II):II-354-358, 1995.
- 120. Boldt J, Osmer C, Linke LC, Grolach G, Hempelmann G:** Hypothermic versus normothermic cardiopulmonary bypass: influence on circulating adhesion molecules. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10:342-347, 1996.
- 121. Birdi I, Caputo M, Underwood M, Bryan AG, Angelini GD:** The effects of cardiopulmonary bypass temperature on inflammatory response following cardiopulmonary. *Eur J Cardiothorac Surg* 16:540-545, 1999.
- 122. Ohata T, Sawa Y, Kadoba K, Kagisaki K, Suzuki K, Matsuda H:** Role of nitric oxide in a temperature dependent regulation of systemic vascular resistance in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 18:342-347, 2000.
- 123. The Warm Heart Investigators.** Randomised trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *Lancet* 343:559-563, 1994.

- 124. Mezzetti A, Calafiore AM, Lapenna D, et al:** Intermittent antegrade warm cardioplegia reduces oxidative stress and improves metabolism of the ischemic-reperfused human myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:787-795, 1995.
- 125. Fiore AC, Swartz MT, Nevett R, et al:** Intermittent antegrade tepid versus cold cardioplegia in elective myocardial revascularization. *Ann thorac Surg* 65:1559-1564, 1998.
- 126. Regraqui I, Birdi I, Izzat MB, et al:** The effects of cardiopulmonary bypass temperature on neuropsychologic outcome after coronary artery operations: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:1036-1045, 1996.

- 127. Nandate K, Vuylesteke A, Crosbie AE, Messahel S, Oduro-Dominah A, Menon DK:** Cardiovascular cytokine response during coronary artery bypass surgery: specific production of Interleukin-8 and its attenuation by hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 89:823-828, 1999.
- 128-Adams DC, Heyer EJ, Simon AE, et al:** Incidence of atrial fibrillation after mild or moderate hypothermic cardiopulmonary bypass. *Crit care Med* 28:309-311, 2000.
- 129. Rubens FD, Nathan H, Labow R, et al:** Effects of methylprednisolone and a biocompatible copolymer circuit on blood activation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 79(2):655-665, 2005.

Alındığı tarih: 25 Nisan 2006 (ilk)
26 Mayıs 2006 (1. revizyondan sonra)

Klinik Çalışma

Açık Kalp Cerrahisinde Serebral Hipoperfüzyonun Tanısında Bispektral İndeksin (BİS) Kullanılması

Ferdi MENDA *, Serdar ÇELEBİ *, Özge KÖNER **, Ali Can HATEMİ ***

ÖZET

Son yıllarda bir EEG derivatifi olan bispektral indeksin (BİS) kalp cerrahisi esnasında serebral hipoperfüzyonu algılayabildiğini gösteren bazı olgu sunumları mevcuttur. Çalışmamızda bu verileri test etmek amacıyla eşzamanlı olarak BİS ölçümü ve serebral hipoperfüzyonu gösterdiği bilinen juguler bulb oksihemoglobin saturasyonu (SjvO₂) ölçümü yapılmıştır.

Üniversite hastanesinde yapılan bu prospektif, klinik çalışmaya kardiyopulmoner baypas aracılığıyla miyokardiyal revaskülarizasyon uygulanan 40 hasta katıldı. Serebral juguler venöz desatürasyon atağundan hemen önceki BİS değeri (BİS0) ve bir dakika sonraki BİS değeri (BİS1) arasında istatistiksel fark olup olmadığı test edildi. Serebral juguler venöz desatürasyon (SjvO₂<% 50) hastaların % 42'sinde tespit edildi. BİS0=47.9±4.5 ve BİS1=43.5±5 olarak ölçüldü. BİS0 ve BİS1 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p < 0.001). Bu bulguların ışığı altında erişkin, hipotermik baypas esnasında BİS'in serebral hipoperfüzyonu algılayabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: bispektral indeks, serebral hipoperfüzyon, kardiyak cerrahi, kardiyopulmoner baypas

SUMMARY

Use of Bispectral Index (BIS) to Detect Cerebral Hypoperfusion During Open Heart Surgery

In recent years there are some case reports suggesting that bispectral index - an electroencephalography derivative- can detect cerebral hypoperfusion during cardiac surgery. To test this hypothesis jugular bulb oxyhaemoglobin saturation measurements and concomitant bispectral index recordings were made. Forty patients undergoing open heart surgery participated in this prospective clinical study. Bispectral index was monitored throughout the study in one minute intervals and values before (BIS0) and 1 min after the cerebral desaturation time (BIS1) were recorded. Forty two percent of the patients have experienced at least one cerebral vein desaturation (SjvO₂ < 50), which has been shown to be a reliable parameter to detect cerebral hypoperfusion during cardiopulmonary bypass. Totally we recorded 51 cerebral vein desaturation periods. Bispectral index-0 was 48±4.5 and bispectral index-1 was 43.5±5 during moderate hypothermic cardiopulmonary bypass. A significant difference (p<0.001) was found between bispectral index-0 and bispectral index-1 values. We conclude that BIS can detect cerebral hypoperfusion during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults.

Key words: bispectral index, cerebral hypoperfusion, cardiac surgery, cardiopulmonary bypass

GİRİŞ

Serebral hasar, kalp cerrahisi sonrasındaki majör

komplikasyonlardan birisidir. Kardiyopulmoner baypas (KPB) sırasında ve baypas sonrası erken dönemdeki global serebral oksijen imbalansının yanında KPB devresi, aort ve kalp boşluklarında oluşan embolilerin meydana getirdiği fokal serebral oksijen imbalansının kardiyak cerrahi esnasındaki serebral hasarı oluşturduğu bildirilmiştir (1).

* İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzm. Dr.

** İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Doç. Dr.

*** İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzm. Dr.

Bispektral indeks (BİS) bir EEG derivatifi olup genel anestezi esnasında anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (2-5). Son zamanlarda yayınlanan bazı olgu sunumlarında BİS'nin erişkin ve pediatrik kalp cerrahisi esnasındaki serebral hipoperfüzyonu da gösterebileceği belirtilmektedir (2,6). Bu prospektif çalışma erişkin kardiyak cerrahi sırasında oluşan serebral hipoperfüzyonun gösterilmesinde BİS'nin etkinliğinin araştırılması amacıyla planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

İ.Ü. CTF Etik Kurulu izni ve yazılı hasta onayı alındıktan sonra miyokardiyal revaskülarizasyon amacıyla açık kalp cerrahisi uygulanan 18-65 yaş arasındaki 40 hastaya BİS monitörizasyonu (A-1050, Aspect Medical Systems, Natick, MA, USA) uygulandı ve tüm operasyon süresince 1 dk.'lık BİS ölçümleri kaydedildi. Serebrovasküler hastalık, geçici iskemik atak öyküsü, diabetes mellitus ve karotis lezyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalara EKG ve pulsoksimetre monitörizasyonu uygulandı ve lokal anestezi altında periferik intravenöz ve radyal arter kateterleri yerleştirildi. Tüm hastalara anestezi indüksiyonu 0,3 mg kg⁻¹ iv etomidat (Etomidate, B.Braun-İrengün) ve 5 µg kg⁻¹ i.v. fentanil (Fentanyl, Abbott) ile yapıldı. Kirpik refleksinin kaybindan sonra orotrakeal entübasyon için kas gevşemesi 0,9 mg kg⁻¹ i.v. rokuronyum (Esmeron, Organon) ile sağlandı. İntübasyon öncesinde tüm hastalarda BİS değeri 50'nin altındaydı. BİS <50 değerini elde edebilmek için 4 hastada 0,1 mg kg⁻¹ i.v. etomidat ek olarak uygulandı. Orotakeal intübasyondan hemen sonra propofol (Propofol, Abbott) (5 mg kg⁻¹ h⁻¹) ve fentanil (5 µg kg⁻¹ h⁻¹) infüzyonu başlandı ve genel anestezi idamesi sağlandı.

Tüm hastalar % 40 oksijen-hava karışımı ile ventile edildi. Sternotomi öncesinde yeterli analjezi sağlamak ve ağrılı uyaranlara karşı oluşan hemodinamik yanıtı baskılamak için ek olarak 10 µg kg⁻¹ i.v. fentanil verildi.

Orotakeal intübasyondan sonra tüm hastalara sağ juguler bulbus kateteri ve sol subklaviyen venden de santral venöz kateterizasyonu uygulandı. Cerrahi uyaran öncesinde nazogastrik sonda yerleştirildi ve nazofaringeal ısı monitörizasyonu yapıldı. Postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesinde juguler bulbus kateter yerleşimi radyografik olarak doğrulandı ve yerleşimi doğrulanamayan vakalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm operasyon süresince propofol dozu BİS değerini 40-50 arası tutacak şekilde titre edildi. Daha önceki bir çalışmada (7) tarif edildiği şekilde BİS değeri 10 saniye boyunca bu limitlerin dışında kaldığında propofol dozu her 20 saniyede bir 1 mg kg⁻¹ saat⁻¹ arasında artırıldı veya azaltıldı. Kalp atım hızının (KAH) 40 vuruş dk⁻¹'nin altında olduğu durumda 0,5 mg. i.v. atropin (Atropin, Biosel) ve orta-

lama arteriyel basıncın preoperatif dönemde ölçülen bazal değere göre % 30'dan fazla düşüşünde 5 mg i.v. efedrin (Efedrin, Biosel) verildi.

Taşikardi esmolol infüzyonu (50 µg kg⁻¹ dk⁻¹) ve hipertansiyon da nitroglicerol (Nitroglycerin, Abbott) (0,5-2 µg kg⁻¹ dk⁻¹) infüzyonu ile tedavi edildi.

Kardiyopulmoner Baypas

KPB sırasında membran oksijenatör (Dideco.MO, Italy) ve non-pulsatil "roller" pompa (Jostra HL-20, Lund, Sweden) kullanıldı. "Priming" solüsyonu 1 L. Laktatlı Ringer solüsyonu, 0,5 gr. kg⁻¹ % 20 mannitol, 5.000'u heparin (Heparine sodium, Vem İlaç), 1 gr. Sefazolin (Sefazol, M. Nevzat) ve 50 mmol sodyum bikarbonattan (Sodyum Bikarbonat, Galen) oluşturuldu. Asid-baz dengelemeleri α-stat prensiplerine uyularak yapıldı. Normotermi sırasında akım hızı 2,4 L dk⁻¹ m⁻² idi. KPB sırasında orta derecede hipotermi (32°C) ve bu ısıda 2-2,2 L dk⁻¹ m⁻² akım hızı kullanıldı. KPB sırasında hematokrit değeri % 25-28 arasında tutuldu. Soğuma ve ısınma 15-20 dk.'da tamamlandı.

Ölçümler ve Kan Örnekleme

Tüm operasyon süresince birer dakikalık aralıklarla BİS değerleri kaydedildi. BİS ölçümleri ile eş zamanlı juguler bulbus kan örneklemeleri anestezi indüksiyonundan hemen sonra ve serebral hipoperfüzyon ihtimalinin yüksek olduğu öngörülen şu durumlarda yapıldı:

1. Ortalama arter basıncının bazal değere göre % 30'dan daha fazla düştüğü anda
2. KPB perfüzyon basıncının 50 mmHg'nin altına indiği durumda
3. Ortalama arter basıncı ve KPB perfüzyon basıncından bağımsız olarak BİS değerinin aniden % 10'dan fazla düşüşü
4. Isınma sırasında 34°C, 35°C, 36°C ve 37°C'de.

Hipnotiklerin doz değişiminden sonraki 15 dakika içinde yukarıdaki kriterler ortaya çıksada juguler bulbus kanında S_{jv}O₂ ölçümü yapılmadı, böylece BİS değişikliğinin hipnotik ilaç dozundaki değişikliğe bağlı olma olasılığı ortadan kaldırıldı. Juguler bulbus oksihemoglobin saturasyonunun % 50'nin altına indiği durumlar desatürasyon olarak tanımlandı ve serebral hipoperfüzyonu gösterdiği öngörüldü (15-17).

Tüm değişkenler ortalama ± standart deviasyon (SD) olarak verildi. BİS(0) ve BİS(1) değerleri arasındaki karşılaştırma için eşleşmeli t-testi kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya 40 hasta katıldı. Hastalardan (yaş: 47,8±5,9, cinsiyet. 12 kadın ve 18 erkek) 194 kan ör-

nekleme yapıldı. Hastalardan 17'si (% 42'si) operasyon süresince en az bir kez serebral ven desatürasyon atağı yaşadı. 194 kan örneklemeinden totalde 51 serebral ven desatürasyon atağı tespit edildi, bunlardan 24'ü ısınma periodunda (% 47) ve 27'sinde (% 53) de sistemik hipotansiyon veya KPB perfüzyon basıncının düşük olduğu durumlarda oluştu. Serebral ven desatürasyonundan 1 dk. önceki BİS ölçümü (BİS0) 47,9±4,5 ve 1 dk. sonraki BİS ölçümü (BİS1) 43,5±5 olarak kaydedildi. BİS0 ve BİS1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,001$).

BİS değerindeki düşüş ile serebral desatürasyon arasında korelasyon saptandı ($r=0.61$).

TARTIŞMA

Gerek kardiyak gerekse nonkardiyak cerrahi sırasında anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde bispektral indeksin etkinliği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (8,9). Hipnotik seviyeyi etkileyen bir faktör olmasına rağmen; sistemik hipotermi uygulanan durumlarda da anestezinin derinliğini göstermede BİS kullanılabilir (10). Son yıllarda BİS'nin serebral hiperfüzyonu göstermede etkili olduğunu belirten bazı olgu sunumları mevcuttur (2,11-14) ve uyguladığımız bu çalışmanın sonuçları da bu kanıyı desteklemektedir.

İngilizce "MEDLINE" veritabanı taraması bu çalışmanın BİS'nin KPB sırasında serebral hipoperfüzyonu gösterebildiğini ortaya koyan ilk prospektif klinik çalışma olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Daha önceki çalışmalar $SjvO_2$ 'nin KPB sırasında serebral hipoperfüzyonu gösterebildiğini belirtmektedir (15-17), bu yüzden çalışmamızda $SjvO_2$ 'nin % 50'nin altına indiği durumları serebral hipoperfüzyon olarak tanımladık ve bu sırada BİS'te değişim olup olmadığını test ettik.

Çalışmamızda 40 hastadan 17'sinde (hastaların % 42'sinde) en az bir kez $SjvO_2$ değeri % 50'nin altına inmesine rağmen, hiçbir hastamız majör nörolojik defisit yaşamamıştır. Bu çalışmada postoperatif dönemde nörokognitif testler uygulanmamıştır. Bu yüz-

den hastaların postoperatif dönemdeki kognitif fonksiyonları tam olarak değerlendirilmemiştir ve bu konunun aydınlatılması için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Akut EEG yavaşlamasının serebral hipoperfüzyonun göstergesi olduğu daha önceki çalışmalarda belirtilmiş olup, ciddi hipotansiyon, kardiyak arrest ve karotis oklüzyonundan sonra oluşabileceğine değinilmiştir (2,18). Bispektral indeks bir EEG derivatifi olduğuna göre serebral hipoperfüzyona yanıt olarak BİS'nin düşüşü de kolaylıkla anlaşılabilir.

Daha önceki olgu sunumlarında (11,12) hava embolisi ve hipovolemik kardiyak arrest sonrasında çalışmamıza göre çok daha belirgin BİS düşüşleri gözlenmiştir (örn. 40'tan 11'e), bu da KPB sırasında hastalarımızın yaşadığı serebral hipoperfüzyonun bu olgu sunumlarında belirtilenden çok daha az olmasına bağlanabilir.

Sonuç olarak, BİS'nin erişkinde KPB sırasında serebral hipoperfüzyonu gösterebildiği ve noninvasiv bir monitörizasyon metodu olduğu için güvenle kullanılabileceği kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Heyer EJ, Adams DC: Neurologic assessment and cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 10:99-104, 1996.
2. Hayashida M, Chinzei M, Komatsu K, et al: Detection of cerebral hypoperfusion with bispectral index during paediatric cardiac surgery. Br J Anaesth 90:694-698, 2003.
3. Rampil IJ: A primer for EEG signal processing in anesthesia. Anesthesiology 89:980-1002 1998.
4. Watcha MF, Galinkin J, Fazi LM: Bispectral index EEG monitoring in children. Anesthesiology 91:A1266, 1999.
5. Denman WT, Swanson EL, Roscow D, et al: Pediatric evaluation of the bispectral index (BIS) monitor and correlation of BIS with end-tidal sevoflurane concentration in infants and children. Anesth Analg 90:872-877, 2000.
6. Mourisse J, Booi L: Bispectral index detects period of cerebral hypoperfusion cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth 17:76-78, 2003.
7. Sentürk M, Pembeci K, Menda F, et al: Effect of intramuscular administration of lidocaine or bupivacaine on induction and maintenance doses of propofol evaluated by bispectral index. Br J Anaesth 89:849-852, 2002.
8. Rosow C, Manberg PJ: Bispectral index monitoring. Anesthesiol Clin North Am 19:947-966, 2001.
9. Sebel PS: Central nervous system monitoring during open heart surgery: an update. J Cardiothorac Vasc Anesth 12:3-8, 1998.
10. Mathew JP, Weatherwax KJ, East CJ, et al: Bispectral analysis during cardiopulmonary bypass: The effect of hypothermia on the hypnotic state. J Clin Anesth 13: 301-305, 2001.
11. Kin N, Konstadt SN, Sato K: Reduction of Bispectral index value associated with clinically significant air embolism. J Cardiothorac and Vasc Anesth 18:82-84, 2004.

- 12. England MR:** The changes in bispectral index during a hypovolemic cardiac arrest. *Anesthesiology* 91:1947-1949, 1999.
- 13. Welsby IJ, Ryan JM, Booth JV, et al:** The bispectral index in the diagnosis of perioperative stroke : a case report and discussion. *Anesth Analg* 96:435-437, 2003.
- 14. Merat S, Levecque JP, Le Gulluche Y, et al:** BIS monitoring may allow the detection of severe cerebral ischemia. *Can J Anaesth* 48:1066-1069, 2001.
- 15. Andrews PJ, Colquhoun AD:** Detection of cerebral hypoperfusion during cardiopulmonary bypass. Continious measurement of cerebral venous oxyhaemoglobin saturation during myocardial

revascularisation. *Anesthesia* 49:949-953, 1994.

16. Cook DJ, Oliver WC Jr, Orszulak TA, et al: A prospective randomized comparison of cerebral venous oxygen saturation during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107:1020-1029, 1994.

17. Millar SA, Alston RP, Souter MJ, Andrews PJD: Aerobic, anaerobic and combination estimates of cerebral hypoperfusion during and after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 83:936-939, 1999.

18. Rampil IJ, Holzer JA, Quest DO, et al: Prognostic value of computerized EEG analysis during carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 62:186-192, 1983.

Alındığı tarih: 30 Nisan 2006 (ilk)
2 Ağustos 2006 (1. revizyondan sonra)

Klinik Çalışma

Koroner Arter Baypas Cerrahisinde Magnezyum Replasmanı†

Pelin KARACA *, Yavuz ENÇ **, Nurgül YURTSEVEN ***, Tamer AKSOY ****, Atilla KANCA **, Gerçek ÇAMUR **, Asuman SÜZER ***, Sertaç ÇİÇEK *****

ÖZET

Magnezyum postoperatif atriyal fibrilasyonun önlenmesinde kullanılmakla birlikte halen dozu ve zamanı tam olarak belirlenmemiştir. Bu çalışmada peroperatif magnezyum replasmanının koroner arter baypas cerrahisi sonrası atriyal fibrilasyon insidansı üzerine etkisini araştırmayı hedefledik.

Çalışmaya alınan 60 hasta rasgele iki gruba ayrıldı. Grup I'deki hastalara kardiyopulmoner baypas öncesinde ve takip eden 1., 2. ve 3. postoperatif günlerde, günde 1 kez olmak üzere 1,5 gr. (6,08 mmol) magnezyum sülfat verildi. Hastaların elektrolit seviyeleri preoperatif, baypasta sonra, postoperatif 1. saatte ve postoperatif 1., 2. ve 3. gün sabahları ölçüldü. Hastalar telemetri ile takip edilerek aritmiler tespit edildi. Hastaların ekstübasyon, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri kaydedildi.

Her iki grup, demografik özellikler ve peroperatif değişkenler açısından benzerdi. Hastaların preoperatif Mg düzeyleri arasında fark bulunmazken, baypas sonrası ve postoperatif dönemde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.01$). Postoperatif atriyal fibrilasyon Grup I'de 4 hastada (% 13,3) ve Grup II'de 7 (% 23,3) hastada gelişti ($p<0.05$).

Bulgularımız, kardiyopulmoner baypas öncesinde ve sonrasında yapılan magnezyum replasmanının, postoperatif atriyal fibrilasyon insidansını anlamlı şekilde azalttığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: magnezyum, atriyal fibrilasyon, koroner arter baypas cerrahisi

* Anadolu Sağlık Merkezi Anestezi ve Reanimasyon Bölümü, Uzm. Dr.
** Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği, Uzm. Dr.
*** Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Uzm. Dr.
**** Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzm. Dr.
***** Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği, Prof. Dr.
† 55. The European Society for Cardiovascular Surgery International Congress, May 11-14 2006, St.Petersburg, Russian Federation'da poster olarak sunulmuştur.

SUMMARY

Magnesium Replacement in Coronary Artery Bypass Surgery

Magnesium, has been used in the prophylaxis of postoperative atrial fibrillation, but the dose and timing of magnesium therapy has not been clearly defined. We aimed to assess the effect of peroperative magnesium replacement on the incidence of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting surgery in the present study.

A total of 60 consecutive patients were prospectively randomized to two groups. Patients in the magnesium group received 1,5 g (6,08 mmol) MgSO₄ before the initiation of cardiopulmonary bypass and once daily for 3 days after surgery. Electrolytes were measured at preoperative period and after cardiopulmonary bypass, at 1 st postoperative hour and each morning for the first 3 days postoperatively. Patients were followed by telemetry and the extubation times, intensive care unit and hospital stays were noted.

Groups were comparable with respect to demographics and peroperative parameters. Although there were no difference between the preoperative levels of MgSO₄, statistically significant differences were observed in immediately postbypass and postoperative periods ($p<0.01$). Atrial fibrillation developed in 4 patients (13,3 %) in the magnesium group and in 7 patients (23,3 %) in the control group ($p<0.05$).

Our findings indicate that magnesium replacement in the peroperative and early postoperative periods effectively decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation.

Key words: magnesium, atrial fibrillation, coronary artery bypass surgery

GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), koroner arter baypas cerrahisi (KABC) sonrası erken dönemde yaygın olarak

görülen ve hastaların yaklaşık 1/3'ünden fazlasını etkileyen bir komplikasyondur. Çeşitli çalışmalarda sıklığı % 17-53 olarak bildirilen bu komplikasyonun kesin mekanizması halen açıklanamamış olmakla birlikte, ana mekanizmanın 're-entry' olduğu ileri sürülmektedir (1). Elektrofizyolojik odak daha önceden var olabileceği gibi, kalp cerrahisi sonrası refrakter alanların heterojenitesinden de kaynaklanabilir (2-4). Refrakter alanların heterojenitesinde ise operatif travma, inflamasyon, atriyal basınç yüksekliği, otonom sinir sistemi bozukluğu, metabolit ve elektrolit imbalansı ve miyokardiyal iskemik hasar rol oynayabilir. AF en sık olarak postoperatif 2. ve 3. günde gelişir, total olarak olguların % 70'inde ilk dört günde ortaya çıkmaktadır ve postoperatif erken dönemde hastaneye tekrar yatışın en önemli nedenidir. Postoperatif AF gelişimi operatif morbiditeyi, hastanede kalış süresini ve hastane masraflarını artırır (5).

AF gelişimi ile ilgili olarak birçok faktör ileri sürülmekle birlikte bunlardan en tutarlı olanı ilerlemiş yaşıdır. Ayrıca, preoperatif kullanılan beta-bloker ajanların kesilmesi de sempatik aktiviteyi artırarak AF gelişimine yol açabilir (6,7).

AF sadece bir ritim bozukluğu değil, önemli bir morbidite faktörüdür ve profilaksisi günümüzde birçok araştırmanın konusudur. Çeşitli çalışmalarda değişik farmakolojik ajanlar denenmiş olmakla birlikte herhangi bir fikir birliği henüz sağlanamamıştır. Literatürde kullanılan ajanlar arasında magnezyum (Mg)'un AF insidansını azaltıcı etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur, fakat dozu ve zamanı halen tartışmalıdır (8). Magnezyum katekolaminlerin indüklediği anormal 'pacemaker' aktivitesini baskılar ve artmış otomasite ile 're-entry'den kaynaklanan kardiyak aritmileri önleme potansiyeline sahiptir (9,10).

Çalışmamızda, peroperatif dönemde uygulanan profilaktik magnezyum replasmanının KABC sonrası AF insidansına etkisini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Hastane etik kurul onayı ve aydınlatılmış hasta onamları alındıktan sonra elektif, izole KABC planlanan 60 hasta çalışmaya alındı. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve/veya böbrek yetersizliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Premedikasyonda tüm hastalara i.m 0.1 mg.kg⁻¹ midazo-

lam (Dormicum, Roche) verildi. İndüksiyonda ise 2 mg.kg⁻¹ propofol (Propofol, Abbott), 10 µg.kg⁻¹ fentanil (Fentanyl, Johnsonn) ve 0,1 mg.kg⁻¹ panküronyum (Pavulon, Organon) kullanıldı. Anestezi idamesinde propofol infüzyonu (2 mg.kg⁻¹) ve sevofloran (Sevorane, Abbott) kullanıldı. Tüm hastalarda elektrokardiyogram (EKG), oksijen saturasyonu (SatO₂), end-tidal karbondioksit (EtCO₂), arteriyel kan basıncı (AKB) ve santral venöz basınç (SVB) takibi yapıldı.

Kardiyopulmoner baypas (KPB)'ta roller pompa (Sarns 9000, USA) ve membran oksijenatör (Jostra Quadrox +VHK 4200, Germany) kullanıldı. Pompa başlangıç solüsyonu 1500 mL Ringer solüsyonu, 150 mL mannitol, 50 mEq NaHCO₃ ile hazırlandı. Pulsatil olmayan akım (2.4 L.min⁻¹.m⁻²) ve orta derecede hipotermi (rektal ısı 28°C) kullanıldı. Miyokard korumasında antegrad, soğuk (4°C), hiperkalemik (20 mEq.L⁻¹) kan kardiyoplejisi kullanıldı. Antikoagülasyon heparin (400 IU.kg⁻¹) ile sağlanarak, aktive pıhtılaşma zamanı (APZ) ile monitorize edildi. KPB sonunda her 100 U heparin 1,3 mg protamin ile nötralize edildi. Tüm hastalar aynı cerrahi tekniği kullanan iki tecrübeli cerrah tarafından ameliyat edildi. Bütün hastalarda sol internal mammaryan arter sol arteriyör desendan koroner arter anastomozunda kullanıldı ve diğer koroner arterlere safen ven grefti konuldu. Proksimal anastomozlar aortik kros klemp açıldıktan sonra parsiyel klemp altında yapıldı.

Hastalar rasgele iki gruba ayrılarak, Grup I (n=30)'deki hastalara santral venöz kateter takıldıktan hemen sonra 100 mL % 0.09 NaCl içinde 1,5 gr. (6,08 mmol) MgSO₄ 30 dk'da gidecek şekilde verildi. Postoperatif 1., 2. ve 3. günlerde de aynı miktarlarda ve sürede magnezyum replasmanı yapıldı. İyonize magnezyum, iyonize kalsiyum ve potasyum değerleri için baypas sonrasında (pompadan çıkıldıktan 30 dk. sonra), postoperatif 1. saatte ve postoperatif 1., 2. ve 3. günlerin sabahında hastalardan kan örnekleri alındı. Grup II (n=30)'deki hastalara ise, aynı zaman dilimlerinde sadece 100 mL % 0.09 NaCl verildi ve aynı şekilde kanları alınıp çalışıldı. Hastaların ekstübasyon, postoperatif yoğun bakımda ve hastanede kalış zamanları kaydedildi. Peroperatif aritmi, inotropik ajan kullanımı, drenaj miktarı kaydedildi. Tüm hastalar telemetri ile takip edilerek postoperatif aritmi gözlemi yapıldı. On beş dakikadan fazla süren ya da tedaviye gereksinim gösteren AF vakaları kayda alındı.

Hastaların operasyon sırasındaki izlemi ve medikasyonu çalışma gruplarını bilen bir anestezi uzmanınca yürütülürken, yoğun bakım süresince tüm değerlendirmeleri (yoğun bakımda kalış ve çıkış zamanı, kan ve kan ürünü gereksinimi, sedasyon ve bilinç değerlendirmesi, inotrop gereksinimi) çalışma gruplarına kör olan yoğun bakım uzmanı tarafından, servisteki izlemleri ise yine çalışma gruplarına kör olan servis doktoru tarafından yapıldı. Yoğun bakım süresince yapılan bütün girişimler yoğun bakım uzmanının kontrolünde hastanemizin standart uygulamaları doğrultusunda gerçekleştirildi. Hastaların sedasyon durumlarının değerlendirilmesinde 'Ramsey Sedasyon Skoru' kullanıldı (11).

Tüm değişkenler ortalama±standart sapma (SS) olarak verildi. Gruplar arasında non-parametrik değişkenler ki-kare

Tablo 1. Grupların demografik ve intraoperatif özellikleri.

Değişken	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	p değeri
Yaş (yıl)	64.13±7.64	63.33±7.48	>0.05
Cinsiyet (K/E)	6/24	8/22	>0.05
EF	43.67±7.53	45.00±5.5	>0.05
MI	26 (% 86.7)	20 (% 66.7)	>0.05
DM	10 (% 33.3)	12 (% 40)	>0.05
HT	18 (% 60)	20 (% 66.7)	>0.05
Sigara kullanımı	24 (% 80)	20 (% 66.7)	>0.05
2 damar hastalığı	4 (% 13.3)	6 (% 20)	>0.05
3 damar hastalığı	18 (% 60)	20 (% 66.7)	>0.05
4 damar hastalığı	8 (% 26.7)	4 (% 13.3)	>0.05
NYHA Sınıf I	0 (% 0)	2 (% 6.6)	>0.05
NYHA Sınıf II	20 (% 66.7)	14 (% 46.6)	>0.05
NYHA Sınıf III	10 (% 33.3)	14 (% 46.7)	>0.05
EuroSCORE	2.80±0.66	2.67±1.07	>0.05
AKK Zamanı (dk)	54.73±12.28	55.00±21.07	>0.05
KPB Zamanı (dk)	81.33±15.46	85.93±22.99	>0.05
Baypas edilen damar sayısı (2)	6 (% 20)	8 (% 26.7)	>0.05
Baypas edilen damar sayısı (3)	22 (% 73.3)	20 (% 66.7)	>0.05
Baypas edilen damar sayısı (4)	2 (% 13.3)	2 (% 6.7)	>0.05
Preoperatif Mg ⁺⁺ (mmol.L ⁻¹)	0.52±0.04	0.50±0.04	>0.05
Preoperatif K ⁺ (mmol.L ⁻¹)	3.94±0.42	3.99±0.34	>0.05
Preoperatif Ca ⁺⁺ (mmol.L ⁻¹)	0.99±0.07	1.07±0.34	>0.05

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, MI: Miyokard İnfarktüsü, DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, AKK: Aortik Kros Klemp, KPB: Kardiyopulmoner Baypas, Mg⁺⁺: Magnezyum, K⁺: Potasyum, Ca⁺⁺: Kalsiyum

Tablo 2. Postoperatif dönemde elektrolit düzeyleri (mmol.L⁻¹).

Değişken	Grup I	Grup II	p değeri
Postbaypas Mg ⁺⁺	0.69±0.07	0.42±0.06	<0.01
Postop 1. saat Mg ⁺⁺	0.70±0.06	0.41±0.08	<0.01
Postop 1. gün Mg ⁺⁺	0.71±0.06	0.44±0.05	<0.01
Postop 2. gün Mg ⁺⁺	0.73±0.07	0.44±0.07	<0.01
Postop 3. gün Mg ⁺⁺	0.74±0.06	0.45±0.08	<0.01
Postbaypas K ⁺	3.94±0.23	4.02±0.37	>0.05
Postop 1. saat K ⁺	3.93±0.30	4.07±0.35	>0.05
Postop 1. gün K ⁺	4.05±0.18	3.98±0.25	>0.05
Postop 2. gün K ⁺	3.99±0.14	3.94±0.13	>0.05
Postop 3. gün K ⁺	4.01±0.18	3.94±0.25	>0.05
Postbaypas Ca ⁺⁺	0.99±0.05	0.97±0.06	>0.05
Postop 1. saat Ca ⁺⁺	1.01±0.06	1.03±0.11	>0.05
Postop 1. gün Ca ⁺⁺	1.00±0.04	0.95±0.12	<0.05
Postop 2. gün Ca ⁺⁺	0.99±0.04	0.99±0.10	>0.05
Postop 3. gün Ca ⁺⁺	1.01±0.08	1.02±0.09	>0.05

testi ile, parametrik ve normal dağılıma uymayan değişkenler ise Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Her iki grup, demografik özellikler, aortik kros klemp (AKK) ve KPB zamanları ve anastomoz sayısı açısından benzer bulundu (Tablo I). Grupların bazal iyonize magnezyum, iyonize kalsiyum ve potasyum değerleri arasında farklılık yoktu ve hepsi nor-

Tablo 3. Postoperatif parametreler.

Değişken	Grup I (n=30)	Grup II (n=30)	p değeri
AF	4	7	<0.05
İnotrop ihtiyacı	5	4	>0.05
Ekstübasyon (saat)	8.57±1.90	9.9±2.61	<0.05
YB'de kalış (saat)	16.07±3.58	18.07±2.53	<0.01
Hastanede kalış (gün)	6.30±0.98	6.93±0.74	<0.01
Drenaj (mL)	726.67±233.68	946.67±262.91	<0.01
Kan kullanımı (Ü)	1.2±0.84	1.93±0.94	<0.01
Plazma kullanımı (Ü)	0.50±0.50	1.17±1.23	<0.01
Revizyon	0	2	>0.05

AF: Atriyal Fibrilasyon, YB: Yoğun bakım

mal sınırlar içindeydi (p>0.05). Operasyon sonrasında kontrol grubunda Mg değerlerinin normal aralığın altına düştüğü gözlemlendi (laboratuvarımızda kabul edilen aralık 0.45- 0.75 mmol L⁻¹). Düşük Mg seviyeleri kontrol grubunda çalışma süresince devam etti. Çalışma grubunda ise, Mg seviyeleri çalışma boyunca normal sınırlar içinde seyretti. Postoperatif 1. saatte ve postoperatif 1., 2. ve 3. günlerde bakılan Mg düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.01) (Tablo II).

Magnezyum grubunda ekstübasyon zamanı ($p<0.05$), yoğun bakımda ($p<0.01$) ve hastanede kalış süreleri ($p<0.01$) kontrol grubuna göre anlamlı derecede kısa olarak bulundu. Ayrıca, bu grupta drenaj miktarı ($p<0.01$), kan kullanımı ($p<0.01$) ve plazma kullanımı ($p<0.01$) da anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo III). Postoperatif AF, çalışma grubunda 4 (% 13.3) hastada, kontrol grubunda ise, 7 (% 23.3) hastada görüldü ($p<0.05$). AF en erken postoperatif 30. saatte, en geç ise 76. saatte tespit edildi.

Hastaların hiçbirinde hipotansiyon, sedasyon, konfüzyon gibi yan etkilere rastlanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, KABC geçiren hastalarda peroperatif dönemde yapılan Mg replasmanının postoperatif dönemdeki AF görülme sıklığını önemli derecede azalttığını, ayrıca KPB geçiren hastaların serum Mg seviyelerinin önemli ölçüde düştüğünü ve Mg tedavisi ile bu düzeylerin normale döndürülebileceğini gözlemledik.

Mg, damar tonusunun ve kardiyak ritmin kontrolünde önemli bir elektrolittir. Son çalışmalarda Mg replasmanının iskemi-reperfüzyon hasarını azaltıcı etkisi de ortaya konmuştur (12). Enerji metabolizmasında önemli bir ko-faktör olmasının yanı sıra Mg aynı zamanda bazı enzimlerin ve hormonların sentezlenmesinde de kilit rol oynar. Mg replasmanı sistemik vasküler direnci düşürerek kardiyak debiyi artırabilir, diyastolik gevşemeye de olumlu etkileri mevcuttur. Miyokardiyal transmembran potansiyelinin devamlılığında önemli bir role sahip olması nedeniyle hipomagnezemde aritmi eşiği düşer (13). Postoperatif aritminin elektrofizyolojik olarak atriyal dokudaki refrakter alanların heterojenitesinden kaynaklanan re-entry nedeniyle olduğu görüşü son zamanlarda kabul görmektedir. Mg'nin miyokardiyal uyarılabilirliği ve aritmiyi azaltıcı etki mekanizması tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte potasyumun ekstraselüler alana çıkışını ve kalsiyumun hücre içine girişini önleyici etkisinin rolü olabileceği düşünülmektedir (13). Öte yandan, Mg'nin katekolaminler tarafından başlatılan anormal 'pace-maker' aktivitesini basıladığı ve bunun da aritmilerin önlenmesinde bir başka mekanizma olduğu bilinmektedir (9).

KPB sonrası serum Mg seviyesinin azaldığı artık günümüzde kabul edilmektedir (14). Bunun yanı sıra serum magnezyum düzeyi toplam vücut Mg deposunun bir göstergesi olarak güvenilir değildir ve normal serum Mg düzeyi, düşük miyokardiyal Mg ile birlikte seyredebilir. Düşük miyokardiyal Mg düzeyi ise postoperatif aritmi gelişimi için risk faktörüdür (15).

Kalp cerrahisi sonrası ortaya çıkan AF'nin hastaların hastanede kalış sürelerini uzatarak maliyeti ve morbiditeyi arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (16-18). Bu nedenle günümüzde AF'yi önlemek amacıyla değişik tedavi rejimleri denenmektedir. Mg ile yapılan çalışmalar sayı olarak fazla görünse de bu çalışmalar arasında doz ve zamanlama açısından kesin bir fikir birliğine varılamamıştır. Doz ve verilmiş zamanlarının farklı olması nedeniyle çalışmaların sonuçları da birbirinden farklıdır. Bir kısmında postoperatif Mg'nin AF'yi önlediği ileri sürülürken (19,20), öte yandan Mg replasmanının bir rolü olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (5). Mg'nin etkisinin gözlemlendiği çalışmaların çoğunda verilen Mg miktarı 15 mmol'ün altında ve hastaların serum düzeyleri de normal sınırlar içindedir (8,19,20). Mg etkisinin gözlenmediği çalışmaların bir kısmında Mg alan hasta grubunun yaş ortalaması, bir kısmında ise günlük Mg dozu yüksek bulunmuştur (1,21). Son zamanlarda yapılan, 17 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde, profilaktik olarak kullanılan magnezyumun kalp cerrahisi sonrasında AF görülme sıklığını % 23 oranında azalttığı ortaya konulmuştur (22).

Bu çalışmada biz de peroperatif dönemde yapılan Mg replasmanının postoperatif AF görülme sıklığını anlamlı ölçüde azalttığını gördük. Ayrıca, çalışma grubunda yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri de anlamlı derecede kısa bulundu. Fakat AF genellikle hasta yoğun bakımdan çıktıktan sonra, postoperatif 2., 3. günlerde ortaya çıktığı için, özellikle yoğun bakımda kalış süresinin AF'den etkilenmediğini düşünüyoruz. Kontrol grubundaki hastalarda drenaj miktarı ve kullanılan kan ve kan ürünü sayısının çalışma grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunması bu grubun hastanede kalış süresini olumsuz etkilemiş olabilir. Aynı faktörler hastanın genel durumunu etkileyerek ekstübasyon zamanında iki grup arasında ortaya çıkan farkı da açıklayabilir. Bunun yanı sıra istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kanama revizyonunun kontrol grubunda daha fazla görül-

mesinin bu grubun ekstübasyon zamanını olumsuz etkilemiş olabileceğini düşünüyoruz. Literatüre göz attığımızda hipomagnezeminin solunumsal kas güçsüzlüğüne yol açarak postoperatif mekanik ventilasyon süresini uzattığını gösteren çalışmalar mevcuttur (23). Ayrıca, birtakım çalışmalarda da ileri yaşın yanı sıra kan ve kan ürünü kullanımının postoperatif AF gelişiminde rolü olduğu bildirilmektedir (24).

Çalışmamızın eleştiri alabilecek taraflarına bakacak olursak, Holter monitorizasyonu yapmamış olmak önemli bir konu olmakla birlikte hastaların telemetri sistemi ile takip edilmiş olmaları nedeniyle 15 dakika süren bir AF atağının gözden kaçması düşük bir ihtimaldir. Diğer bir konu ise AF'nin çalışmada tanımlanmasıdır. Fakat literatürde AF süresinin komplikasyonlarla olan ilişkisini tam olarak belirten bir çalışma ve bilgi olmaması nedeniyle yapılacak olan bütün AF tanımlamaları ampiriktir. Bu nedenle bizim çalışmamızdan önceki çalışmalardan esinlenerek bir AF tanımı yaptık. AF tanımı her iki grup için standardize edildiğinden dolayı bunun çalışma sonuçlarını etkilemediğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak bulgularımız, kardiyopulmoner bypass öncesinde ve sonrasında yapılan magnezyum replasmanının, postoperatif atriyal fibrilasyon insidansını anlamlı şekilde azalttığını göstermektedir. Dolayısıyla etkili, güvenli, kolay uygulanabilir ve düşük maliyetli olması nedeniyle magnezyum replasmanının KABC planlanan hastalarda düşük dozda rutin olarak uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Hazelrigg SR, Boley TM, Çetindağ IB, et al: The efficacy of supplemental magnesium in reducing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 77:824-830, 2004.
2. Page PL, Hassanalizadeh H, Cardinal R: Transitions among atrial fibrillation, atrial flutter, and sinus rhythm during procainamide infusion and vagal stimulation in dogs with sterile pericarditis. *Can J Physiol Pharmacol* 69:15-24, 1991.
3. Sideris DA, Toumanidis ST, Tselepatiotis E, et al: Atrial pressure and experimental atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 18:1679-1685, 1995.

4. Vardas PE, Vemmos K, Sideris DA, et al: Susceptibility of the right and left canine atria to fibrillation in hyperglycemia and hypoglycemia. *J Electrocardiol* 26:147-153, 1993
5. Treggiari-Venzi MM, Waeber JL, Perneger TV, Sutr PM, Romand JA: Intravenous amiodarone or magnesium is not cost-beneficial prophylaxis for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Br J Anaesth* 85:690, 2000.
6. Hoeldke RD, Cilmi KM: Effects of aging on catecholamine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 6:479, 1985.
7. De Leeuw PW, Falke HE, Vandongen R, Wester A, Birkenhager WH: Effects of beta-adrenergic blockade on diurnal variability of blood pressure and plasma noradrenaline levels. *Acta Med Scand* 202:389, 1977.
8. Toraman F, Karabulut H, Alhan C, Dağdelen S, Tarcan S: Magnesium infusion dramatically decreases the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 72:1265, 2001.
9. Hasegawa J, Matsumoto T, Takami T, et al: Suppression of catecholamine-induced abnormal pacemaker activities by magnesium ion in guinea pig cardiac muscle cells. *Magnesium* 8:94, 1989.
10. Wesley RC Jr, Haines DE, Lerman BB, Dimarco JP, Crampton R: Effect of intravenous magnesium sulfate on supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 63:1129, 1989.
11. Ramsey MAE, Savage TM, Simpson BJ, Goodwin A: Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *Br Med J* 2:656, 1974.
12. Baxter GF, Sumeray MS, Walker JM: Infarct size and magnesium: Insights into LIMIT-2 and ISIS-4 from experimental studies. *Lancet* 348:1424-1426, 1996.
13. Antman EM: Magnesium in acute myocardial infarction: Overview of available evidence. *Am Heart J* 132:487-502, 1996.
14. Haigney MC, Silver B, Tanglao E, et al: Noninvasive measurement of tissue magnesium and correlation with cardiac levels. *Circulation* 92:2190-2197, 1995.
15. Reinhart RA, Marx JJ, Broste SK, Haas RG: Myocardial magnesium: relation to laboratory and clinical variables in patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 17:651-656, 1991.
16. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al: Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: current trends and impacts on hospital resources. *Circulation* 94:390-397, 1996.
17. Hogue Jr CW, Hyder ML: Atrial fibrillation after cardiac operation: risks, mechanisms and treatment. *Ann Thorac Surg* 69:300-306, 2000.
18. Mathew JP, Parks R, Savino JS, et al: Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes and resource utilization. *JAMA* 276:300-306, 1996.
19. Dağdelen S, Toraman F, Karabulut H, Alhan C: The value of P dispersion on predicting atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: effect on magnesium on P dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 7:211-218, 2002.
20. Forlani S, De Paulis R, De Notaris S, et al: Combination of sotalol and magnesium prevents atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 74:720-726, 2002.
21. Parikka H, Toivonen L, Pellinen T, et al: The influence of intravenous magnesium sulfate on the occurrence of atrial fibrillation after coronary artery bypass operation. *Eur Heart J* 14:251-58, 1993.
22. Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Ogawa R: Magnesium prophylaxis for arrhythmias after cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 117:325-333, 2004.
23. England MR, Gordon G, Salem M, Chernow B: Magnesium administration and dysrhythmias after cardiac surgery. *JAMA* 268:2395-2402, 1992.
24. Kohno H, Koyanagi T, Kasegawa H, Miyazaki M: Three-day magnesium administration prevents atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 79:117-126, 2005.

Alındığı tarih: 20 Şubat 2006 (ilk)

6 Haziran 2006 (1. revizyondan sonra)

10 Haziran 2006 (2. revizyondan sonra)

Klinik Çalışma

Kardiyopulmoner Baypas Sırasında Kalp Akciğer Pompasına Sevofluran Eklenmesinin Analjezik Tüketimi ve Derlenme Üzerine Etkisi †

Cavidan ARAR *, Alkin ÇOLAK **, Aysin ALAGÖL ***, Turan EGE ****, Enver DURAN *****, Zafer PAMUKÇU *****

ÖZET

Çalışmamızda, koroner arter cerrahisi geçirecek olgularda kalp akciğer pompasına sevofluran eklenmesinin analjezik tüketimi ve postoperatif derlenme üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Elektif kardiyopulmoner baypas (KPB) uygulanacak 62 olgu çalışmaya alındı. Tüm olgulara standart premedikasyon, monitorizasyon ve anestezi induksiyonu uygulandı. Anestezi idamesi KPB'ye girene kadar gerektiğinde 5-10 µg.kg⁻¹ fentanil iv ile sağlandı. KPB sırasında olgular iki gruba ayrılarak anestezi idamesi ortalama arter kan basıncı (AKB) 40-80 mmHg olacak şekilde 5 µg.kg⁻¹ fentanil Grup I (n=31) veya kalp-akciğer pompasına 0.5-1,5 MAC sevofluran eklenerek Grup II (n=31) sağlandı. Kros klemp sonrası idamede 1-1.5 MAC sevofluran ve pankuronyum kullanıldı. Hemodinamik parametreler; farklı zaman aralıklarında kaydedildi. Olguların anestezi, operasyon, total baypas süreleri ile fentanil tüketimi ve ekstübasyon süresi kaydedildi. İntraoperatif dönemde kullanılan fentanil miktarı ve ekstübasyon süresi Grup II'de ileri derecede anlamlı düşük saptandı (p<0.001). Yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri açısından gruplar arasında fark yoktu.

Sonuç olarak, kalp akciğer pompasına eklenen sevofluranın intraoperatif ve postoperatif hemodinamik stabilite oluşturması yanında intraoperatif düşük doz fentanil gereksinimi ve erken ekstübasyona olanak sağlanması nedeniyle koroner arter baypas greftleme operasyonlarında iyi bir seçenek olduğu kanısındayız.

Anahtar kelimeler: koroner arter baypas greftleme, kalp akciğer pompası, sevofluran, fentanil tüketimi, hemodinami, derlenme (ekstübasyon)

SUMMARY

The Effect of Adding Sevoflurane to Cardiopulmonary Bypass Pump on Analgesic Consumption and Postoperative Recovery During Cardiopulmonary Bypass

The aim of this study was to evaluate the effect of adding sevoflurane to cardiopulmonary bypass pump on analgesic consumption and postoperative recovery in coronary artery surgery.

Sixty two patients who underwent elective cardiopulmonary bypass surgery were included in this study. Standart premedication, monitorisation and anesthetic induction was applied to all patients. Anesthesia was maintained with 5-10 µg.kg⁻¹ fentanyl i.v. until cardiopulmonary bypass. Patients assigned into two groups during cardiopulmonary bypass, anesthesia was maintained with adding 5 µg.kg⁻¹ fentanyl Group I (n=31) or 0.5-1.5 MAC sevoflurane to cardiopulmonary bypass pump. After cross-clamping anesthesia was maintained with 1-1.5 MAC sevoflurane and pancuronium. Hemodynamic parameters were recorded in different times. The fentanyl consumption and duration of anesthesia, operation, total bypass and extubation of the patient were recorded. Intraoperative fentanyl dosage and extubation time was significantly low in Group II. There was no significantly difference in terms of stay at the ICU between groups.

Finally, we concluded that adding sevoflurane to cardiopulmonary bypass pump provides intraoperative low dose fentanyl consumption and early extubation besides intraoperative and postoperative hemodynamic stability so that it is a good alternative for coronary artery bypass grafting surgery.

Key words: coronary artery bypass grafting surgery, cardiopulmonary bypass pump, sevoflurane, fentanyl consumption, hemodynamics, recovery (extubation)

* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Uzm. Dr.

*** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

**** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Doç. Dr.

***** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Prof. Dr.

***** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

† Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği XIII. Kongresi, 20-23 Nisan 2006, Abant, Bolu'da bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Koroner arter baypas greftleme (KABG) operasyonu geçirecek olgularda seçilecek anestezi yöntemi; intraoperatif ve postoperatif dönemlerde yeterli düzeyde analjezi, amnezi ile hemodinamik stabiliteyi sağlaması, birikici etkisinin ekstübasyonu önleyecek düzeyde olmaması ve hipotermik kardiyopulmoner baypas (KPB) dönemlerinde miyokard iskemik hasardan korunması gerekmektedir^(1,2).

Opioidler uzun yıllardan beri KABG cerrahisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ajanların kalp üzerine kontraktile, otomatize ve uyarılma gibi direk etkilerinin olmaması; santral sinir sistemi, kalp ve böbreklerin kan akımı otoregülasyonunu korumak ile analjezi sağlamak gibi birçok avantajlarına rağmen; bradikardi, hipotansiyon, kas rijiditesi, farkında olma, derlenmeyi geciktirme ve postoperatif mekanik ventilasyon süresini uzatma gibi dezavantajları vardır⁽¹⁾.

KABG operasyonlarında inhalasyon anesteziğinin, özellikle de sevofluran ve izofluranın, iskemik miyokardiyumun korunmasında ve erken trakeal ekstübasyona olanak sağlamaları nedeniyle tercih edilebilir oldukları bildirilmiştir⁽³⁻⁵⁾. Sevofluranın aortik kros klemp esnasında kalp akciğer pompasında kullanılmasının, IL-6 (interlökin-6) oluşumunu azalttığı, nötrofil aktivasyonunu baskıladığı ve KPB sonrasında miyokardın sistolik fonksiyonunu koruduğu bildirilmiştir⁽⁶⁾.

Çalışmamızda, elektif KABG operasyonu geçirecek olgularda, KPB sırasında kalp akciğer pompasına sevofluran eklenmesinin hemodinamik stabilite, postoperatif analjezik tüketimi ve derlenmeye etkilerini araştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı ve olgulardan yazılı izin alınarak, Anesteziyoloji Anabilim Dalı'nda, KABG operasyonu planlanan, yaşları 38-78 arasında ASA II-III grubuna giren 62 olgu, prospektif, randomize olarak çalışmaya alındı. Önceden geçirilmiş nörolojik hastalığı olanlar, kalp kapak hastalığı olanlar, kardiyovasküler açıdan stabil olmayanlar, ejeksiyon fraksiyonu (EF)

% 40'ın altında olanlar, daha önce KABG operasyonu geçirenler ve acil olgular çalışmaya alınmadı.

Operasyondan 1 saat önce tüm olgulara diazepam (Diazem, Deva) (10 mg) + morfin (Morfin HCl, Galen) (10 mg) im premedikasyonu sonrası sol kola radyal arter kanülasyonu ve sağ kola 2 adet venöz kanülasyonu uygulandı. Operasyon masasına alınan olgulara 3 yollu EKG ile kalp atım hızı (KAH), invaziv arter kan basıncı monitorizasyonu ile sistolik ve diyastolik arter kan basıncı (SAB ve DAB), pulsoksimetre ile periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitorizasyonu uygulandı ve değerler kaydedildi. İndüksiyonda lidokain (Aritmam % 2 Biosel) (1 mg kg⁻¹), diazepam (0.2 mg kg⁻¹), pankuronyum (Pavulon, Organon) (0.1 mg kg⁻¹) ve fentanil (Fentanyl Citrate, Abbott) (10 µg kg⁻¹) intravenöz (iv) uygulandı. Entübasyondan sonra sağ internal jugular venden girilerek santral venöz kateter yerleştirildi. Anestezi idamesinde baypas öncesine kadar (5-10 µg kg⁻¹) fentanil ve (0.1 mg kg⁻¹) pankuronyum ile sağlandı. Bütün olgulara baypas öncesi antikoagülasyon için 3 mL kg⁻¹ heparin (Liquemine, Roche) yapıldı. Parsiyel baypas'a (PBP) girmek için ACT'nin 450 sn'nin üstünde olması amaçlandı ve olgulara kanülasyon uygulandı. Ardından tüm olgulara Sarns 9000 pompa ile Edwards Lifesciences (Resp Technico, Sergio L. Nogaroto CRF/SP No 9.860 Brasileira) membran oksijenatör ve 2.4 Ldk⁻¹ m⁻² nonpulsatil akım ile perfüzyon başlandı. PBP'ye giren olgular soğutulmaya başlandı ve tüm olgulara 31°C-33°C arası soğutma uygulandı, pompaya aynı priming solüsyon kullanıldı. Total baypas'a (TBP) girmeden önce olgular zarf çekme yöntemi ile iki gruba ayrıldı. TBP sırasında anestezi idamesi pompa perfüzyon basıncı 60±20 mmHg olacak şekilde Grup I'de fentanil (5 µg kg⁻¹), Grup II'de kalp akciğer pompasının membran oksijenatörüne giden taze gaz akımına sevoflurane (Sevorane, Abbott) 0.5-1.5 MAK uygulandı. Perfüzyon basıncı yüksek olanlarda öncelikle fentanil (5 µg kg⁻¹) uygulandı yetersiz olan olgularda nitrogliserin (Perlinganit, Melusin) (1-2 µg kg⁻¹ dk⁻¹) infüzyonu ilave edildi. Kas gevşemesi 45 dk'lık aralarla 2 mg pankuronyum ile sağlandı TBP'ye girince kros-klemp sonrası farmakolojik kardiyak arest oluşturmak için, 4:1 oranında kan kardiyoplejisi (10 mL kg⁻¹) uygulandı ve daha sonra 20 dk aralıklarla kan kardiyoplejisine (5 mL kg⁻¹) devam edildi. Distal anastomozların bitiminde nazofarinks ısı 37-37.5°C'ye yükseltildi. Yeterli ısınma sonrası kros-klemp kaldırıldı ve proksimal anastomozlar sonrası dekanülasyon işlemi yapıldıktan sonra pompadan çıkıldı. PBP çıkışı tüm olgular, yapılan heparinin 1.5 katı protamin sülfat (Protamin, Roche) ile nötralize edildiler. PBP sonrası anestezi idamesi her iki grupta 1-1.5 MAC sevofluran ve kas gevşemesi (0.1 mg kg⁻¹) pankuronyum ile sağlandı. KABG tekniği bütün olgularda standart olarak uygulandı. Operasyon süresince 30 dk aralıklarla kan gazları ve ACT kontrolü ile potasyum takibi yapıldı. İntraoperatif kullanılan fentanil dozu kaydedildi. Tüm olgularda indüksiyon öncesi (T₁), indüksiyon sonrası (T₂), entübasyon sonrası (T₃), cilt insizyonu sonrası (T₄), sternotomi sonrası (T₅), PBP öncesi (T₆), TBP öncesi (T₇), PBP çıkışı (T₈), operasyon bitiminde (T₉), postoperatif 2. saatte (T₁₀), 4. saatte (T₁₁), 6. saatte

(T₁₂) KAH, SAB, DAB, SpO₂ değerleri ölçülerek kaydedildi. Santral venöz basınç (SVB) değerleri T₃ döneminden itibaren ölçülerek kaydedildi. Yoğun bakımda 24 saat takip edilen olguların, ekstübasyon zamanı (dk) ve yoğun bakım ünitesinde kalış zamanı (sa) kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirme; gruplar arası değerlendirmede Independent-Sample T testi, grup içi değerlendirmede Paired Sample T testi, cins ve KABG sayısı değerlendirmede Ki kare testi kullanıldı. Tüm değerlendirmelerde p<0.05 anlamlı, p<0.001 ileri derecede anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

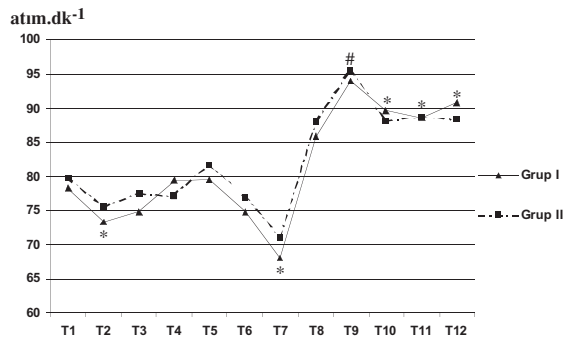
Gruplar arasında demografik veriler, EF, total baypas, anestezi ve operasyon süresi açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo I).

Tüm ölçüm zamanlarındaki hemodinamik veriler (KAH, SAB, DAB, SVB) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05) (Grafik 1, 2, 3, 4).

Tablo I. Grupların demografik verileri (ort ± SD).

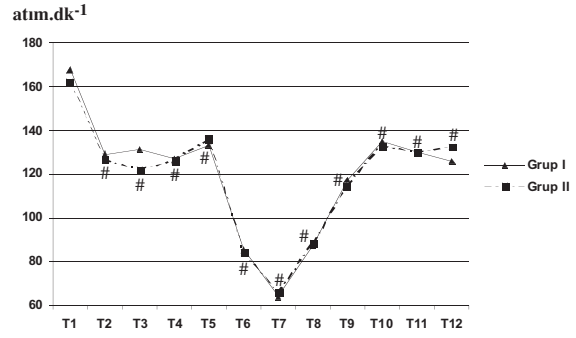
	Grup I (n=31)	Grup II (n=31)
Yaş (yıl)	60.32±9.71	59.16±8.44
Cinsiyet (E/K)	21/10	22/9
Ağırlık (kg)	76.77±13.59	74.74±8.97
Boy (cm)	165.42±7.71	165.06±9.09
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	56.58±6.98	57.03±9.90
Anestezi süresi (dk)	323.71±47.57	316.45±54.31
Operasyon süresi (dk)	291.58±33.56	282.41±31.51
KPB süresi (dk)	56.06±10.81	56.29±13.65
Yoğun bakımda kalış süresi (sa)	70.4±10.7	71.5±10.2

KPB: Kardiyopulmoner baypas



Grafik 1. Gruplarda ölçüm zamanlarına göre kalp atım hızı değerleri.

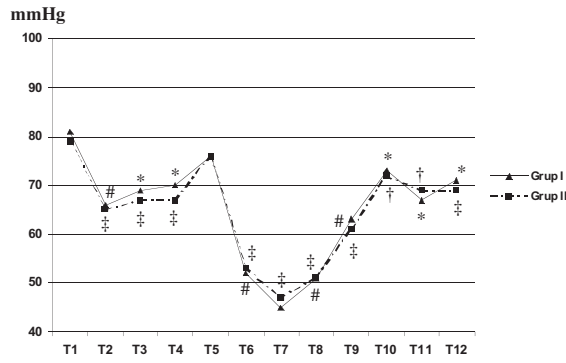
*p<0.05, #p<0.001 Hem Grup I hem de Grup II'de T1 ile karşılaştırıldığında



Grafik 2. Gruplarda ölçüm zamanlarına göre sistolik arter kan basıncı değerleri.

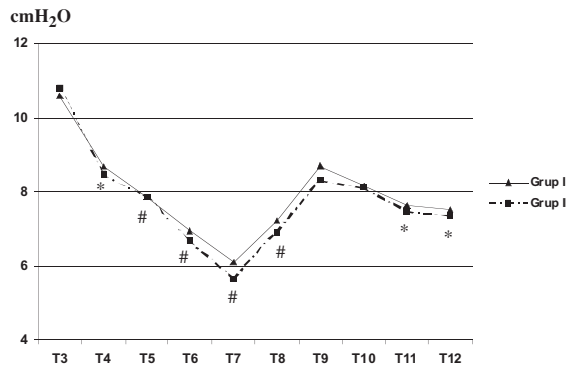
#p<0.001 Hem Grup I hem de Grup II'de T1 ile karşılaştırıldığında

Hem Grup I hem de Grup II'de, KAH değerleri kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında T₂ ve T₇'de anlamlı azalma (p<0.05, p<0.05), T₉, T₁₀, T₁₁, T₁₂'de anlamlı artış (p<0.001, p<0.05, p<0.05, p<0.05) saptanırken, T₃, T₄, T₅, T₆, T₈'de anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Hem Grup I hem de Grup II'de kontrol ölçümü ile SAB değerleri karşılaştırıldığında tüm ölçüm dönemlerinde ileri derecede anlamlı azalma saptanmıştır (p<0.001). DAB değerleri kontrol ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında Grup I'de T₂, T₃, T₄, T₆, T₇, T₈, T₉, T₁₀, T₁₁, T₁₂ (p<0.001, p<0.05, p<0.05, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.05, p<0.05, p<0.05, p<0.05), Grup II'de T₂, T₃, T₄, T₆, T₇, T₈, T₉, T₁₀, T₁₁, T₁₂ (p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.05, p<0.05, p<0.001) ölçüm dönemlerinde anlamlı azalma saptanırken her iki grupta da T₅ döneminde anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Hem Grup I ve hem de Grup II'de SVB değerleri ilk ölçüm değerleri ile karşılaştırıldığında T₄, T₅, T₆, T₇, T₈, T₁₁, T₁₂ dönemlerinde anlamlı azalma saptanırken (p<0.05, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.05, p<0.05), her iki grubun T₉, T₁₀ döneminde anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). SpO₂ değerleri karşılaştırıldığında hem grup içi hem de gruplar arası değerlendirmede anlamlı fark yoktu (p>0.05). İntraoperatif dönemde kullanılan fentanil miktarı, Grup II'de Grup I'e göre ileri derecede anlamlı düşük saptandı (p<0.001) (Tablo II). Grup I'de 1, Grup II'de ise 2 olguya nitroglicerine uygulandı. Nitroglicerine dozları arasında fark yoktu (p>0.05). Ekstübasyon



Grafik 3. Gruplarda ölçüm zamanlarına göre diyastolik arter kan basıncı değerleri.

* $p < 0.05$, # $p < 0.001$ Grup I' de T1 ile karşılaştırıldığında
† $p < 0.05$, ‡ $p < 0.001$ Grup II' de T1 ile karşılaştırıldığında



Grafik 4. Gruplarda ölçüm zamanlarına göre santral venöz basıncı değerleri.

* $p < 0.05$, # $p < 0.001$ Hem Grup I hem de Grup II' de T3 ile karşılaştırıldığında

yon, olgunun hangi grupta olduğunu bilmeyen kalp damar cerrahisi kıdemli asistanı tarafından kliniğin ekstübasyon protokolü kullanılarak yapıldı. Her iki grubun ekstübasyon süreleri karşılaştırıldığında Grup II'nin değerleri Grup I'e göre istatistiksel anlamlı düşük bulunurken ($p < 0.001$) (Tablo II), yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri iki grup arasında farksızdı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

KABG operasyonlarında anestezi yöntemi olarak yüksek doz opioid kullanımının kalp atım hızının kontrolü, minimal kardiyak depresif etki ve sempatik stimülasyona oluşan kardiyak yanıtı azaltma gibi he-

Tablo II. İntraoperatif fentanil miktarı ve ekstübasyon süresi (ort ± SD).

	Grup I (n=31)	Grup II (n=31)
İntraoperatif fentanil miktarı (µg)	1927.42 ± 552.24	1266.13 ± 295.34*
Ekstübasyon süresi (dk)	441.94 ± 52.43	371.61 ± 38.30*

* $p < 0.001$ Grup I ile karşılaştırıldığında

modinamik olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Ancak bu olumlu etkilere karşın, opioidlerin dozu arttıkça postoperatif dönemde mekanik ventilasyon süresi uzamaktadır (1,7). KABG operasyonu sonrası erken ekstübasyon protokolü uygulanması postoperatif komplikasyonları artırmaksızın etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir (8).

Çalışmamızda her iki grubun intraoperatif hemodinamik verileri farksızdı. Her iki grupta grup içi değerlendirmede dönemler arasında eşit düzeylerde hemodinamik değişiklikler saptanmıştır. Kardiyak cerrahi anestezi pratiğinde, cerrahi dönemlere göre olası komplikasyonları engellemek için, hemodinaminin belli sınırlar içinde olması istenmektedir (1,2). Bu nedenle çalışmamızda, intraoperatif kritik dönemleri en az riskle geçirmek için her iki grupta gözlenen ve olması gereken kontrollü hemodinamik değişiklikler oluşturulmuştur.

KABG, inhalasyon anestezikleri kullanıldığında, postoperatif dönemde erken derlenme ve buna bağlı spontan solunum yeterli düzeye gelip, ekstübasyon ortalama 6-8 saat içinde gerçekleşebilir (9,10). Opioid ağırlıklı anestezide ise spontan solunum ve ekstübasyon için 20-24 saat gerekebilir (11,12).

KABG operasyonu anestezisinde ve KPB sırasında kalp akciğer pompasına sevofluran eklenmesinin miyokard koruyucu etki gösterdiği, miyokardın iskemi reperfüzyon hasarını ve infamatuvar yanıtları azalttı-

ği gösterilmiştir (3,6). Bizde çalışmamızda iskemi reperfüzyon hasarını azaltması ve miyokardı koruyucu etkisi olması nedeniyle KPB sırasında kullanılan inhalasyon anesteziiklerinden sevofluranı tercih ettik. KABG operasyonlarında, kalp akciğer pompasına sevofluran eklenmesinin fentanil tüketimini azaltarak erken derlenme sağlayacağını düşünerek çalışmamızı planladık.

Rodig ve ark. (13) yaptıkları çalışmada; KPB sırasında oksijenatöre bağlı olan 3 L dk⁻¹ gaz akımına, Grup 1'de % 1 sevofluran, Grup 2'de % 0.6 izofluran, Grup 3'de % 2 sevofluran, Grup 4'te % 1.2 izofluran, Grup 5'te % 3 sevofluran, Grup 6'da % 1.8 izofluran eklemişler kontrol grubunda anestezi ajan kullanmamışlar. Sevofluran ve izofluranın 0.5-1 MAC kullanıldığında sistemik vasküler direnç indeksinde ve perfüzyon basıncında değişiklik oluşturmadığını, her iki ajanında 1.5 MAC kullanıldığında direkt arterioller vazodilatasyon etkisi ile perfüzyon basıncında ve sistemik vasküler direnç indeksinde azalma oluşturduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda kalp akciğer pompasına eklediğimiz sevofluranın 0.5-1.5 MAC kullanılması ile perfüzyon basıncının 80 mmHg üzerine çıkmaması sağlanmıştır. Bu MAC'da sevofluran kullanılmasına rağmen perfüzyon basıncının kontrol altına alınmadığı durumlarda pompaya fentanil ya/ya da nitrogliserin ilave edilmiştir. Fentanil grubunda 1, sevofluran grubunda 2 olguya nitrogliserin ilave edilmiştir. Kullanılan nitrogliserin dozları gruplar arasında farksız bulunmuştur.

Çalışmamızda sevofluran grubu ile fentanil grubunun derlenme kriterleri üzerine olan etkilerini karşılaştırdığımızda, sevofluran grubundaki derlenme süresinin fentanil grubuna göre anlamlı derecede kısa olduğunu (ekstübasyon süresinin sevofluran grubunda; 371.61±38.30 dk, fentanil grubunda ise; 441.94±52.43 dk) saptadık. Yorulmaz ve ark. (9), koroner arter cerrahisinde sevofluran ve yüksek doz fentanil anestesini karşılaştırdıkları çalışmalarında, sevofluran kullanılan grupta ekstübasyon süresini 442.50±64.84 dk, yüksek doz fentanil kullanılarak anestezi sağlanan grupta ise ekstübasyon süresi 814.44±178.79 olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ekstübasyon süresinin kısa olması kullanılan

fentanil miktarının az olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bennett ve Griffin (14), valvüler kardiyak cerrahide 0.5-1.0 MAK sevofluran ve 3 µgkg⁻¹ fentanil kullandıkları çalışmalarında, ekstübasyon zamanını ortalama 193 dk (55-345 dk) bulmuşlardır. Bizim bulduğumuz değerlerden daha kısa süreler saptamalarını, kullanılan fentanil miktarının düşük olmasına bağladık. Sonuçta literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda kardiyak cerrahi sonrası ekstübasyon süresine intraoperatif dönemde kullanılan fentanil miktarının direkt etki ettiği ve fentanil dozu azaldıkça ekstübasyonun daha kısa sürede yapıldığı saptandı (9,10,14).

Yoğun bakım ünitesinde ekstübasyon süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olmasına rağmen, her iki grubun yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri farksız bulundu. Yoğun bakım ünitesinde gruplar arası kalış sürelerinin farksız olmasını, kalp damar cerrahisi kliniğinin hastaları yoğun bakımdan çıkarma protokolü gereği standardize edilmelerine bağlamaktayız.

Sonuç olarak; kardiyopulmoner baypas ile koroner arter baypas cerrahisi yapılan hastalarda kalp akciğer pompasına sevofluran eklenmesinin, intraoperatif fentanil tüketimini azalttığı, erken postoperatif dönemde hemodinamik değişiklik yapmadığı ve erken ekstübasyona olanak sağladığı için iyi bir seçenek olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Arar MC, Karamanhoğlu B: Erişkinde kardiyak anestezi. Kalp ve Damar Cerrahisi. Çapa Tıp Kitabevi, Edirne, 1019-1037, 2004.
2. Aykaç B: Kardiyak cerrahide anestezi. Anestezi Dergisi 1: 31-34, 1993.
3. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, et al: Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. Anesthesiology 101: 299-310, 2004.
4. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF: Cardioprotection with volatile anesthetics: Mechanisms and clinical implications. Anesth Analg 100: 1584-1593, 2000.
5. Tanaka K, Ludwig LM, Kertsen Jr, Pagel PS, Warltier DC: Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. Anesthesiology 100: 707-721, 2004.
6. Nader ND, Li CM, Khadra WZ, Reedy R, Panos AL: Anesthetic myocardial protection with sevoflurane. J Cardiothorac Vasc Anesth 18: 269-274, 2004.
7. Thomas LH: Safety issues regarding early extubation after coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 9: 24-9, 1995.
8. Reis J, Mota JC, Ponce P, Costa-Pereira A, Guerreiro M: Early extubation does not increase complication rates after coro-

nary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. Eur J Cardiothorac Surg 21: 1026-1030, 2002.

9. Yorulmaz V, Arar C, Turan N, Pamukçu Z: Koroner arter cerrahisinde, sevofluran ve yüksek doz fentanil anestezilerinin hemodinami ve postoperatif derlenme üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Türk Anest Rean Der Dergisi 33: 61-68, 2005.

10. Parker FC, Story DA, Poustie S, Liu G, McNicol L: Time to tracheal extubation after coronary artery surgery with isoflurane, sevoflurane, or target-controlled propofol anesthesia: A prospective, randomized, controlled trial. J Cardiothorac Vasc Anesth 18: 613-619, 2004.

11. London MJ, Shroyer AL, Jernigan V, et al: Fast-track sur-

gery in a Department of Veterans Affairs patient population. Ann Thorac Surg 64: 134-41, 1997.

12. Johnson D, Thomson D, Mycyk T, Burbridge B, Mayers I: Respiratory outcome with early extubation after coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 11: 474-480, 1997.

13. Rodig G, Keyl C, Wiesner G, Philipp A, Hobbahn J: Effects of sevoflurane and isoflurane on systemic vascular resistance: use of cardiopulmonary bypass as a study model. Br J Anaesth 76: 9-12, 1996.

14. Bennett SR, Griffin SC: Sevoflurane versus isoflurane in patients undergoing valvular cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 15: 175-178, 2001.

Alındığı tarih: 7 Haziran 2006 (ilk)
28 Ağustos 2006 (1. revizyondan sonra)

Olgu Sunumu

Miyastenia Gravis Hastalarında Perioperatif Anestezi Yaklaşım (5 Olgu Sunumu)

Mesut ŞENER *, Nesrin BOZDOĞAN **, Esra ÇALIŞKAN **, Dalokay KILIÇ ***, Hacer ÜLGER**, Ayda TÜRKÖZ ****, Gülnaz ARSLAN *****

SUMMARY

Perioperative Anesthetic Management of Patients with Myasthenia Gravis (Report of Five Cases)

Myasthenia gravis is an autoimmune disorder characterized by reduction in functional acetylcholine receptors at the neuromuscular junction. Because the sensitivity of non-depolarizing neuromuscular blocking agents (NMBA) and resistance of depolarizing NMBA are increased, avoidance of NMBA usage in anesthesia practice is advised in such cases. The main concerns are respiratory muscle weakness. We describe our experience with sevoflurane, total intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl or thoracic epidural anesthesia in 5 patients with myasthenia gravis. Five patients were operated at six times, three of them were performed trans-sternal thymectomy under general anesthesia with non-muscle relaxant technique, two of them were performed either nephrectomy or laparoscopic cholecystectomy under thoracic epidural anesthesia with sedation, and one of them was performed esophagoscopy under sevoflurane as a sole anesthetic. We described anesthetic management with different agents and technique in the five patients with myasthenia gravis. In conclusion, we thought that the airway control of the myasthenia gravis cases should be intubation without muscle relaxant or laryngeal mask airway. Preferred anesthetic agents should be sevoflurane or propofol and remifentanyl, and in the proper patients thoracic epidural anesthesia should be used.

Key words: *myasthenia gravis, thoracic epidural anesthesia, general anesthesia, laryngeal mask, intubation without muscle relaxation, anesthetic management*

Anahtar kelimeler: *miyastenia gravis, torakal epidural anestezi, genel anestezi, laringeal maske, kas gevşeticisiz entübasyon, anestezi uygulaması*

* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzm. Dr.

*** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

**** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Doç. Dr.

***** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Prof. Dr.

GİRİŞ

Miyastenia Gravis (MG) nöromusküler kavşakta postsinaptik nikotinik asetilkolin reseptörlerinin azalmasıyla karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır (1). Miyastenik hastalarda dolaşımda bulunan nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı oluşmuş antikorların preoperatif olarak plazmaferez yapılarak dolaşımdan uzaklaştırılması kısa süreli iyileşme sağlaması açısından preoperatif hazırlıkta önemlidir (1). Miyastenik hastalar non-depolarizan nöromusküler bloker (NMB)'lere artmış duyarlılık, postoperatif dönemde solunum yetmezliği gelişebilmesi, stresin yol açacağı miyastenik kriz ve nöromusküler kavşağı etkileyen volatil anestezipler, lokal anestezipler, antiaritmikler ve antibiyotikler nedeniyle anestezipler için belirgin güçlükler taşıyan hastalardır (2).

Miyastenik hastalarda anestezi uygulamasında perioperatif dönemde özellikle solunum parametrelerinin yakın takibiyle birlikte genel anestezi uygulamasında sevofluran veya total intra venöz anestezi (TİVA), NMB'siz entübasyon, laringeal maske ile hava yolu kontrolü ve uygun hastalarda rejyonel anestezi yöntemleri kullanılması, düşünülmesi gereken anestezi yöntemleridir. Yazımızda değişik cerrahi operasyonlar için anestezi uyguladığımız 5 miyastenik hastada anestezi yöntemlerimizi, karşılaştığımız güçlük ve komplikasyonları literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

42 yaşında, 84 kg., erkek hasta, trans-sternal timektomi yapılmak üzere kabul edildi. Preoperatif vizitte hastanın 1,5

Tablo 1. Miyastenia gravis hastalarında Osserman sınıflaması.

Osserman Sınıflaması	
I	Sadece göz bulguları
II a	Göz bulguları ve hafif derecede yaygın hastalık
II b	Bulber tutulum, göz bulguları ve orta derecede yaygın hastalık
III	Yaygın hastalık, akut bulber yetersizlik, solunum yetersizliği ve/veya yutma güçlüğü
IV	Şiddetli yaygın hastalık, bulber tutulum, geç-ileri miyasteni

yıldır MG nedeniyle tedavi gördüğü ve piridostigmin (Mestinon®, Onko) 180 mg.gün⁻¹ peroral (p.o.) kullandığı öğrenildi. Operasyon için hazırlanan hasta Osserman (3) sınıflamasına göre "grade I" oküler tutulum olarak değerlendirildi (Tablo 1). Hastaya operasyon öncesi dönemde 3 kez plazmaferez yapıldı. Solunum fonksiyon testlerinde 1. saniyede zorlu vital kapasite (FEV1) 3.260 mL ve zorlu vital kapasite (FVC) 4.780 mL ve FEV1/FVC oranı % 85'di. Operasyon öncesi hastanın almakta olduğu tüm ilaçlar kesildi. Hastanın demografik, klinik ve preoperatif özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Operasyon odasında elektrokardiogram, non-invaziv arteriyel kan basıncı (AKB) ve periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) monitorize edildi. Anestezi induksiyonu 1,5 mg.kg⁻¹ propofol (Propofol-Fresenius®, Fresenius Kabi) ve 0,5 µg.kg⁻¹ remifentanil (Ultiva®, GlaxoSmithKline) ile yapıldı. Maske ventilasyonu sonrasında NMB kullanılmadan endotrakeal entübasyon yapıldı. Anestezi idamesi propofol 3-9 mg.kg⁻¹dk⁻¹, remifentanil 0.1-0.2 µg.kg⁻¹dk⁻¹ ve % 50 O₂/hava ile sağlandı. Operasyon süresince hasta asiste spontan ventilasyon ile takip edildi. İnvaziv AKB monitorizasyonu için sol radyal arter, santral venöz basınç (SVB) monitorizasyonu için sağ internal juguler ven kateterizasyonu yapıldı. Operasyon süresince invaziv AKB, SVB ve end-tidal CO₂ (EtCO₂) monitorize edildi (Tablo 3). Kan gazları preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde takip edildi ve değerlerin normal sınırlar içersisinde olduğu görüldü. Operasyon bitiminde propofol ve remifentanil infüzyonları kesildi. Spontan solunumunun yeterli olduğu saptanınca hasta ekstübe edildi, uyandırıldı ve yoğun bakım ünitesinde takibe alındı. Operasyon sonrası sorunsuz olarak takip edilen hastanın yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi kaydedildi (Tablo 3).

Olgu 2

32 yaşında, 50 kg., kadın hasta, trans-sternal timektomi yapılmak üzere kabul edildi. Preoperatif vizitte hastanın 1,5 yıldır MG nedeniyle tedavi gördüğü ve piridostigmin 300 mg.gün⁻¹ (p.o.) kullandığı öğrenildi. Operasyon için hazırlanan hasta Osserman (3) "grade IIa" olarak değerlendirildi (Tablo 1). Hastaya operasyon öncesi dönemde 3 kez plazmaferez yapıldı. Solunum fonksiyon testlerinde FEV1

Tablo 2. Hastaların demografik, klinik ve preoperatif özellikleri.

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5
Yaş (yıl)	42	32	51	56	17
Ağırlık (kg)	84	50	86	75	50
Cins	E	K	K	E	E
Kadın (K)/ Erkek(E)	1.5	1.5	2	10	17
Hastalık süresi (yıl)	1	II a	II b	Remisyon	IV
Osserman sınıflandırması					
Preoperatif tedavi	180	300	300	-	480
Piridostigmin (mg.gün ⁻¹)	3	3	2	-	3
Plazmaferez sayısı	-	-	-	25	-
Prednisolon (mg.gün ⁻¹)					
Azathioprine (mg.gün ⁻¹)					

2.500 mL, FVC 2.560 mL ve FEV1/FVC oranı % 83'dü. Preoperatif olarak hastanın almakta olduğu tüm ilaçlar kesildi. Hastanın demografik, klinik ve preoperatif özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Anestezi hazırlığı ve anestezi induksiyonu ve entübasyon olgu 1'deki gibi yapıldı. Anestezi idamesi sevofluran % 2 (Sevorane®, Abbott), remifentanil 0.1-0.2 µg.kg⁻¹dk⁻¹ ve % 50 O₂/N₂O ile sağlandı. Trans-sternal timektomi uygulanan hasta operasyon süresince AKB ve EtCO₂ açısından stabil seyretti (Tablo 3). Perioperatif arteriyel kan gazları değerlerinin normal olduğu görüldü. Operasyon bitiminde sevofluran inhalasyonu ve remifentanil infüzyonları kesildi. Spontan solunumunun yeterli olduğu saptanınca hasta ekstübe edildi, uyandırıldı ve yoğun bakım ünitesinde takibe alındı. Operasyon sonrası sorunsuz olarak takip edilen hastanın yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi kaydedildi (Tablo 3).

Olgu 3

İlk anestezi uygulaması: 51 yaşında, 86 kg., kadın, diyabetik hasta, renal hücreli karsinom nedeniyle sol radikal nefrektomi yapılmak üzere kabul edildi. Preoperatif vizitte hastanın 2 yıldır MG nedeniyle tedavi gördüğü ve piridostigmin 300 mg.gün⁻¹ (p.o.) kullandığı öğrenildi. Operasyon için hazırlanan hasta Osserman (3) "grade II b" olarak değerlendirildi (Tablo 1). Hastaya operasyon öncesi dönemde 2 kez plazmaferez yapıldı. Operasyon öncesi hastanın almakta olduğu ilaçlar kesildi. Hastanın demografik, klinik ve preoperatif özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Hastaya sedasyon eşliğinde torakal epidural anestezi yapılması planlandı. Operasyon günü standart monitorizasyondan sonra sağ lateral pozisyonda direnç kaybı yöntemiyle T 7-T 8 hizasından 16 G epidural kateter takıldı. Yüzde 0.5'lik bupivakain (Marcaine flakon % 0.5®, AstraZeneca) den 15 mL, beraberinde 50 µg.fentanil (Fentanyl®, Abbott) yapıldı. Propofol 0.5-1 mg.kg⁻¹ infüzyon ve aralıklı olarak toplam 8 mg midazolam (Dormicum®, Roche) bolus ile sedasyon yapıldı. Toplam 180 dk. süren operasyon boyunca hasta sağ lateral pozisyonda, spontan solunumda, hemodinamik olarak stabil seyretti. Operasyon bitiminde genel durumu iyi olan hasta servise çıkarıldı.

İkinci anestezi uygulaması: İlk operasyondan 48 gün son-

Tablo 3. Olguların perioperatif klinik verileri ve özellikleri.

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3		Olgu 4	Olgu 5
			Operasyon 1	Operasyon 2		
Operasyon türü	Timektomi	Timektomi	Nefrektomi	Timektomi	Lap.Kolesistektomi	Özefagoskopi
Anestezi yöntemi	TİVA	Genel	TEA	Genel	TEA	Genel
Anestezi induksiyonu	Propofol	Propofol	-	Propofol	-	Sevofluran
Anestezi idamesi	Propofol-Remifentanil	Sevofluran-Remifentanil	Bupivakain	Sevofluran-Remifentanil	Bupivakain	Sevofluran
İntraoperatif EtCO ₂ (%)*	37.0 ± 4.2	36.1 ± 4.1	-	38.5 ± 6.7	-	38.8 ± 8.1
İntraoperatif OKB (mmHg)+	80.1 ± 7.6	74.5 ± 5.7	88.1 ± 16.4	88.5 ± 3.6	82.6 ± 6.6	86.0 ± 4.0
Operasyon süresi (dk)	210	400	225	300	75	60
YBS (gün)	1	1	-	5	-	37
HKS (gün)	6	5	5	7	3	37

TİVA: Total intravenöz anestezi, TEA: Torakal epidural anestezi, *15 dakika aralıklarla ölçülen değerler, ortalama ± standart sapma; +OKB: Ortalama kan basıncı, EtCO₂: End-tidal karbondioksit, YBS: Yoğunbakımda kalış süresi, HKS: Hastanede kalış süresi.

ra hasta trans-sternal timektomi yapılmak üzere kabul edildi. Operasyon odasında Olgu 1'deki gibi anestezi hazırlığı ve induksiyonu yapılan hastada maske ventilasyonu sonrasında NMB kullanılmadan 3 numara laringeal maske (LMATM, The Laryngeal Mask Company (UK) Ltd.) yerleştirildi. Anestezi idamesi sevofluran % 2, remifentanil 0.1-0.2 µg.kg⁻¹.dk⁻¹ ve % 50 O₂/N₂O ile sağlandı. Operasyon süresince hasta asiste spontan ventilasyon ile takip edildi. Operasyon süresince invaziv AKB, SVB ve EtCO₂ monitorize edildi (Tablo 3). Hastanın intraoperatif arteriyel kan gazları değerleri normal sınırlar içerisinde kaldı. Operasyon bitiminde propofol ve remifentanil infüzyonları kesildi ve hasta uyandırıldı. Spontan solunumunun yeterli olmadığı saptanınca LMA çıkarıldı ve hasta entübe edilerek yoğun bakım ünitesinde takibe alındı. Piridostigmin 300 mg.gün⁻¹ başlandı. Hasta yoğun bakım ünitesinde aralıklı olarak dekonekte, CPAP ve SIMV modunda takip edildi. Bu dönemde 3 kez plazmaferez uygulandı. Genel durumu iyi olan hasta 5. gün tedaviye dirençli bronkospazm sonucu kardiyak arrest geçirdi ve resusitasyona cevap vermedi.

Olgu 4

56 yaşında, 75 kg., erkek hasta, laparoskopik kolesistektomi yapılmak üzere kabul edildi. Preoperatif vizitte hastanın 10 yıldır MG nedeniyle tedavi gördüğü, hastalığının remisyonunda olduğu ve 10 yıl önce timektomi operasyonu geçirmiş olduğu öğrenildi. Azathioprine (İmuran®, GlaxoSmith-Kline) 25 mg.gün⁻¹ (p.o.) ve prednisolon (Deltakortil®, Pfizer) 5 mg.gün⁻¹ (p.o.) kullandığı öğrenildi. Hastanın ilaçlarının devamına karar verildi. Hastanın demografik, klinik ve preoperatif özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Hastaya sedasyon eşliğinde torakal epidural anestezi yapılması planlandı. Operasyon günü standart monitorizasyondan sonra sağ lateral pozisyonda direnç kaybı yöntemiyle T 7 - T 8 hizasından 18 G epidural kateter takıldı. Yüzde 0,5'lik

bupivakain'den 20 mL yapıldı. Propofol 0,5 - 1 mg.kg⁻¹ infüzyonu ile sedasyon yapıldı. Operasyon başlangıcında 125 mg metilprednisolon (Prednol-L®, Mustafa Nevzat) intravenöz yapıldı. Toplam 75 dk. süren operasyon boyunca hasta spontan solunumda ve hemodinamik olarak stabil seyretti. Operasyon bitiminde kateteri çekilen hasta genel durumu iyi olarak servise çıkarıldı.

Olgu 5

17 yaşında, 50 kg., erkek hasta, yabancı cisim yutma şüphesiyle özefagoskopi yapılmak üzere kabul edildi. Preoperatif vizitte hastanın 7 yıldır MG nedeniyle tedavi gördüğü ve piridostigmin 420 mg.gün⁻¹ (p.o.) kullandığı öğrenildi. Terminal dönem MG olan hasta 4 yıldır trakeostomize ve ev tipi ventilatörle solunum destek tedavisi alıyordu. Hastanın pnömöni ve genel durum bozukluğu nedeniyle 10 gündür yoğun bakımda yattığı öğrenildi. Operasyon odasında standart monitorizasyondan sonra anestezi induksiyonu sevofluran % 2 ile yapıldı. Anestezi idamesi sevofluran % 2 ve % 50 O₂/N₂O ile sağlandı. Toplam 60 dk. süren operasyon boyunca hasta kontrollü mekanik ventilasyon (MV) modunda takip edildi ve hemodinamik olarak stabil seyretti. Hastanın EtCO₂ değerleri normal sınırlar içerisinde kaldı. Operasyon bitiminde sevofluran inhalasyonu kesildi. Uyanan hasta tekrar yoğun bakım ünitesinde takibe alındı. Yoğun bakım ünitesinde 27 gün daha yatan hasta genel durumunun düzelmesi üzerine tekrar kontrole gelmek üzere ev tipi ventilatörle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Miyastenia gravis hastalarının çoğu hastalıklarının kontrol altına alınabilmesi ve tedavi amacıyla zaman

zaman cerrahi operasyon için anestezi uygulamasına gereksinim duyarlar. MG direkt sinir kas kavşağını etkileyen bir hastalık olduğu için bu hastalarda anestezi uygulaması anestezi uzmanları için özellik arz eder. Bu operasyonlar sırasında anestezi uzmanlarının ana endişesi operasyon öncesi hastaların almakta olduğu antikolinesteraz tedavinin anestezi uzmanlarıyla etkileşmesi, vagal uyarıyı potansiyalize etmesi ve bronşial sekresyonları artırabilmesidir. MG'li hastalarda perioperatif dönemde piridostigmin verilmesi tartışmalıdır (1,4). Biz remisyonda olan 4 numaralı olgumuz hariç diğer hastalarımızda premedikasyon vermedik ve preoperatif almakta oldukları ilaçları kestik.

Miyastenik hastalarda depolarizan ajanlara karşı direnç, non-depolarizan NMB'lere karşı artmış ve tahmin edilemeyen yanıtlar oluşabildiğinden bu hastalarda NMB kullanımından kaçınmak için değişik ve alternatif anestezi yöntemleri tarif edilmiştir. Bu tekniklerden hangisinin daha üstün olduğu konusunda görüş birliği yoktur. Ancak, NMB'siz entübasyon, TİVA ve tek başına sevofluran anestezi ön plana çıkmaktadır (2,5-8). Olgularımızdan sadece 5 numaralı olguda tek başına sevofluran anestezi kullandık. Timektomi uygulanan 3 olgumuzda olgu 1'de propofol-remifentanil ile TİVA, olgu 2 ve olgu 3'de ise propofol ile anestezi indüksiyonu sonrası idamede sevofluran-remifentanil anestezi kullandık. Olgu 1 ve 2'de NMB'siz endotrakeal entübasyon ile olgu 3'de ise LMA ile hava yolu güvenliği sağladık. MG'li hastalarda çeşitli cerrahi girişimlerde hava yolu kontrolünde başarılı bir şekilde LMA uygulaması bildirilmiştir (4,9-11). Endotrakeal tüp irritasyona ve artmış hava yolu direncine neden olabileceğinden hava yolu kontrolünde LMA endotrakeal tüpten daha az invazivdir (12). Berry ve ark. (12) endotrakeal tüpe göre LMA'nın daha düşük hava yolu direnci, daha az reflex bronkokonstriksiyon yaptığını, atelektazi ve pulmoner enfeksiyon riskini azalttığını belirtmiştir. Gardner ve ark. (4) miyastenik hastalarda düşük hava yolu basıncının daha az postoperatif rezidüel kas güçsüzlüğüne neden olacağını belirtmişlerdir. LMA yerleştirilirken ve çıkarılırken endotrakeal tüpe göre daha düşük hemodinamik stres cevap, daha az öksürük, daha az boğaz ağrısı ve mukosilier aktiviteyi daha az bozması gibi avantajlara sahiptir (13,14). Miyastenik hastalarda LMA'nın en önemli avantajı yerleştirilmesi için NMB'ye gereksinim olmamasıdır (4). Bilen ve ark. (15) timektomi uygulanan MG'li bir ol-

guda hava yolu güvenliğinin sağlanmasında başarılı bir şekilde LMA uygulamasını bildirmişlerdir. Üç numaralı olgumuzda timektomi operasyonu için hava yolu güvenliğinin sağlanmasında LMA kullandık. Bu olgumuz intraoperatif hemodinami, kangazları ve EtCO₂ açısından stabil seyretti. Ancak, postoperatif dönemde solunum gücünün gelişmesi sonucu endotrakeal entübasyona gereksinim duyuldu. Miyastenik hastalarda hava yolu güvenliği açısından LMA'nın avantajlı olmasının yanında hava yolu güvenliğinin sağlanması açısından LMA'nın endotrakeal tüp kadar güvenli olmadığı akılda tutulmalı ve bu olgularda perioperatif dönemde endotrakeal entübasyon için hazır olunmalıdır.

Timektomi geçiren hastalarda postoperatif solunum yetersizliği riskini azaltmak için preoperatif plazmaferez ile hasta durumunun optimize edilmesi, daha az invaziv cerrahi, NMB ve uzun etkili anestezi uzmanlarından kaçınılması ve yeterli postoperatif analjezi sağlanması önerilmektedir (10,16). Trans-sternal timektomi yapılan olguların % 23'ünde postoperatif dönemde MV destek tedavisi gerektiği bildirilmiştir (16). Üç numaralı olgumuzda yeterli preoperatif hazırlığa rağmen timektomi operasyonu sonrasında MV destek tedavisi gerekti. Bu durumda operasyon süresi, operasyonun büyüklüğü ve hastalık "grade"nin yüksek olmasının rol oynadığını düşünüyoruz.

MG'li hastalarda rejyonel anestezi yöntemleri seçilmiş olgularda ve uygun cerrahilerde düşünülmesi gereken anestezi yöntemleridir. MG'li hastalarda özellikle epidural blok uygulaması anestezi seviyesinin daha kolay kontrol edilebilmesi ve postoperatif ağrı kontrolünde etkin olması nedeniyle spinal anesteziye göre daha avantajlıdır (17). Rejyonel ve lokal anestezi uygulamalarında kolinesteraz tarafından metabolize edildiği için ester tip lokal anestezi uzmanları kullanılması önerilmemekte ve amid tip lokal anestezi uzmanları tercih edilmesi önerilmektedir (17). Trans-sternal timektomi uygulanacak miyastenik hastalarda genel anesteziyle kombine olarak torakal epidural anestezi uygulamasının avantajlı olduğu bildirilmektedir (18,19). Tsunozuka ve ark. (20) trans-sternal timektomi yapılan 3 olguda başarılı bir şekilde tek başına yüksek torakal epidural anestezi uygulamasını bildirmektedir. Tortosa ve Hernandez-Palazon (21) laparoskopik kolesistektomi yapılan MG'li hastada genel anestezi ile torakal epidural anestezinin kombine bir

şekilde uygulamasını rapor etmişlerdir. Rejyonel anestezi uyguladığımız olgu 3 ve 4’de amid tip lokal anestezik olan bupivakain’i tercih ettik. Biz, 4 numaralı olgumuzda laparoskopik kolesistektomi operasyonunda sadece propofol ile sedasyon yapılarak torakal epidural anestezi ile başarılı bir şekilde operasyonu gerçekleştirdik. Perioperatif dönemde komplikasyonla karşılaşmadık. Yine 3 numaralı olgumuzun ilk operasyonunda sedasyon eşliğinde torakal epidural anestezi ile yan pozisyonda radikal nefrektomi yapılmasına olanak sağladık. Perioperatif komplikasyon görmedik.

Sonuç olarak, MG’li olgularda hava yolu kontrolünde NMB’siz entübasyon veya LMA, anestezi uygulamasında inhalasyon ajanlarından sevofluran, Tİ-VA’da propofol ve remifentanil anestezisi, uygun hastalarda ise torakal epidural anestezinin güvenle kullanılabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. **Kayhan Z:** Klinik anestezi (genişletilmiş 3. baskı). İstanbul, Logos Yayıncılık, 726-728, 2004.
2. **Della Rocca G, Coccia C, Diana L, et al:** Propofol or sevoflurane anesthesia without muscle relaxants allow the early extubation of myasthenic patients. *Can J Anaesth* 50:547, 2003.
3. **Osserman KE, Genkins G:** Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 38:497, 1971.
4. **Gardner SV, Evans NR:** The ProSeal laryngeal mask in myasthenia gravis. *Anaesth Intensive Care* 30:671, 2002.
5. **Kiran U, Choudhury M, Saxena N, Kapoor P:** Sevoflurane as a sole anaesthetic for thymectomy in myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 44:351, 2000.
6. **Lorimer M, Hall R:** Remifentanil and propofol total intravenous anaesthesia for thymectomy in myasthenia gravis. *Anaesth Intensive Care* 26:210, 1998.

7. **Garcia-Aguado R, Onrubia J, Llagunes J, et al:** Anesthesia with continuous + infusion of propofol for trans-sternal thymectomy in myasthenic patients. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 42:283, 1995.
8. **O’Flaherty D, Pennant JH, Rao K, Giesecke AH:** Total intravenous anesthesia with propofol for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *J Clin Anesth* 4:241, 1992.
9. **Georgiou L, Bousoula M, Spetsaki M:** Combined thoracic epidural and general anaesthesia with laryngeal mask airway for laparoscopic cholecystectomy in a patient with myasthenia gravis. *Anaesthesia* 55:821, 2000.
10. **White MC, Stoddart PA:** Anesthesia for thymectomy in children with myasthenia gravis. *Paediatr Anaesth* 14:625, 2004.
11. **Granell Gil M, Garcia Aguado R, Ferrandiz Roca L, et al:** Fastrach laryngeal mask, sevoflurane and remifentanil: an anesthetic alternative for the myasthenic patient. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 48:85, 2001.
12. **Berry A, Brimacombe J, Keller C, Verghese C:** Pulmonary airway resistance with the endotracheal tube versus laryngeal mask airway in paralyzed anesthetized adult patients. *Anesthesiology* 90:395, 1999.
13. **Brimacombe J:** The advantages of the LMA over the tracheal tube or facemask: A meta-analysis. *Can J Anaesth* 42:1017, 1995.
14. **Keller C, Brimacombe JR:** Bronchial mucus transport velocity in paralyzed anesthetized patients: A comparison of the laryngeal mask airway and cuffed tracheal tube. *Anesth Analg* 86:1280, 1998.
15. **Bilen A, Kılıç D, Öner SÖ, Tuna N, Türköz A:** Timektomi uygulanan miyastenia gravis’li olguda laringeal maske. *Anestezi Dergisi* 12:150, 2004.
16. **Naguib M, el Dawlatly AA, Ashour M, Bamgboye EA:** Multivariate determinants of the need for postoperative ventilation in myasthenia gravis. *Can J Anaesth* 43:1006, 1996.
17. **Abel M, Eisenkraft JB:** Anesthetic implications of myasthenia gravis. *Mt Sinai J Med* 69:31, 2002.
18. **Akpolat N, Tilgen H, Gursoy F, Saydam S, Gurel A:** Thoracic epidural anaesthesia and analgesia with bupivacaine for transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Eur J Anaesthesiol* 14:220, 1997.
19. **Gören S, Kofralı G, Moğol EB, Şahin Ş:** Timektomi uygulanacak myastenia gravis olgularında anestezi. *Anestezi Dergisi* 7:121, 1999.
20. **Tsunezuka Y, Oda M, Matsumoto I, Tamura M, Watanabe G:** Extended thymectomy in patients with myasthenia gravis with high thoracic epidural anesthesia alone. *Word J Surg* 28:962, 2004.
21. **Tortosa JA, Hernandez-Palazon J:** Anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy in myasthenia gravis: a non-muscle relaxant technique. *Anaesthesia* 52:797, 1997.

Olgu Sunumu

Verapamil Zehirlenmesine Bağlı İnatçı Hipotansiyonda İntraaortik Balon Pompa Desteği (Olgu Sunumu)

Serdar EKEMEN *, Birgül YELKEN **, Sacit GÜLEÇ **, Belkıs TANRIVERDİ **

SUMMARY

Intraaortic Balloon Pump Support in Resistant Hypotension Induced by Verapamil Toxicity

We report here on a 58-year old man who ingested 20 tablets (180 mg verapamil and 2 mg trandolapril in each tablet) with 100 mL beer in a suicide attempt. He was brought to the emergency department of our hospital 3 hour after ingestion. On arrival, he was awake and well oriented. He was in sinus rhythm with a pulse rate of 80 beat min⁻¹, respiration rate 20 min⁻¹ and arterial blood pressure of 70/30 mmHg. Fluid administration with normal saline was begun. Dopamine infusion was initiated (10 µgkg⁻¹min⁻¹) and 10 mL calcium chloride 10% was given in 5 minute. But his blood pressure did not increase. Because of persistent hypotension, dobutamine and adrenaline infusions were added (10 µgkg⁻¹min⁻¹ and 0.1 µgkg⁻¹min⁻¹ respectively). After 2 hour of admission, cardiac monitoring revealed sinus bradycardia (40 beat min⁻¹) and 1 mg atropine was given. While this management, second degree heart block was developed and transvenous pacing device was inserted. However, arterial blood pressure remained low at 50/30 mmHg. Central venous pressure was measured 8 cmH₂O in admission. After the 2500 mL normal saline infusion completed it was measured 12 cmH₂O. Normal saline, inotropic agent and calcium doses were increased, but this management was failed to increase arterial blood pressure. An intra-aortic balloon pump was inserted via right femoral artery and support rate of 1:2 was set. Haemodynamic stabilization was achieved with use of an intra-aortic balloon pump and arterial blood pressure increased to 95/40 mmHg. Balloon pump support, transvenous pacing and inotropic support was terminated at 40th hr, 5th day and 2nd day respectively. He was discharged from hospital with a good prognosis at 10th day. In this case we aimed to discuss some clinical features and outcomes of different therapeutic modalities in verapamil overdose. This ca-

se suggests there is a role for intra-aortic balloon pump support in severe verapamil overdose if other medical interventions was failed to increase blood pressure.

Key words: calcium channel blocker, toxicity, intra-aortic balloon pump, inotropic support, hypotension

Anahtar kelimeler: kalsiyum kanal blokeri, zehirlenme, intraaortik balon pompa, inotropik destek, hipotansiyon

GİRİŞ

Verapamil bir kalsiyum kanal blokeri (KKB) olup hipertansiyon, angina, aritmi, konjestif kalp yetersizliği ve migren gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Oral yoldan tek doz alımında eliminasyon yarı zamanı 5 saatken, aşırı dozda alımında bu süre 15 saate kadar uzayabilir (1).

KKB ile oluşan zehirlenmelerde gözlenen en önemli belirti kardiyovasküler toksisitedir. Altta yatan kalp hastalığına bağlı olarak KKB ile terapötik dozlarda dahi toksisite oluşabilir ve semptomatik hipotansiyon ve kalp pili desteği gerektirecek bradikardi ve kalp blokları gelişebilir (2).

Burada intihar amacıyla yüksek doz verapamil ve trandolapril alımına bağlı gelişen inatçı hipotansiyonda intraaortik balon pompa desteğinin etkinliğini gözlediğimiz bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

58 yaşında erkek olgu, 100 mL bira ile birlikte 20 tablet an-

* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

** Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Prof. Dr.

	Olgunun kabulünden sonra geçen süre (saat)						
	0	2	12	24	40	48	120
AKB (mmHg)	70/30	50/30	95/40	120/70	130/80	140/80	140/70
KAH (atım/dk)	80 40	80	80	90	75	78	55
EKG	NSR	AV BLOK		AV BLOK			NSR
Dopamin ($\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$)	10 20	20	20	15	10	4	
Dobutamin ($\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$)	10 20	20	20	15	10	0	
Adrenalin ($\mu\text{g kg}^{-1} \text{dk}^{-1}$)	0.1 0.2	0.2	0.2	0.15	0.1	0	
		↑			↑		↑
		"PACE MAKER" ve İABP DESTEĞİ			İABP DESTEĞİ SONLANDIRILDI		"PACE MAKER" DESTEĞİ SONLANDIRILDI

Tablo I. Olgunun hemodinamik verileri ve tedavinin seyri (AKB: arter kan basıncı, KAH: kalp atım hızı, EKG: elektrokardiyografi, NSR: normal sinüzal ritim, AV blok: atriyoventriküler blok, İABP: intra aortik balon pompa)

tihipertansifi (Tarka, Abbott, her tablette 180 mg verapamil ve 2 mg trandolapril içerir) intihar amaçlı olarak almış ve 3 saat sonra baş dönmesi şikâyetlerinin başlaması üzerine acil servisimize getirilmiştir. Acil serviste değerlendirildiğinde, şuuru açık ve kooperasyonu tamdı. Yapılan ilk hemodinamik değerlendirmede arter kan basıncı (AKB) 70/30 mmHg, kalp atım hızı (KAH) sinüzal 80 dk^{-1} , solunum sayısı (SS) 20 dk^{-1} idi (Tablo I). Olguya 300 mLsaat⁻¹ hızda serum fizyolojik infüzyonu başlanarak yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Elektrokardiyografi, invaziv AKB ve santral ven basıncı (SVB) monitörizasyonları yapılan olguya 10 $\mu\text{gkg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ hızında dopamin (Dopamine, Fresenius Kabi) infüzyonu ve 10 mL % 10'luk kalsiyum klorid 0,15 mLkg⁻¹ dozunda 5 dakikada infüze edildi. Ancak, AKB yükseltilemeyen hastaya 10 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ hızında dobutamin(Dobutamin, Abbott) ve daha sonra yanıt alınamaması üzerine 0,1 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ hızında adrenalin (Adrenalin, Biofarma) infüzyonları ilave edildi. Yatışının ikinci saatinde bradikardi gelişen olguya iki kez 0.5 mg atropin (Atropin, Biosel) ile müdahale edildi. Ancak, cevap alınmadı ve acil transvenöz "pace maker" takıldı. Bu sırada ikinci derece atriyoventriküler blok gelişen olguda "pace maker" uygulaması ve diğer medikal destek tedaviye rağmen, AKB değerininin 50/30 mmHg'ya düşmesi üzerine tüm medikal destek tedavileri artırıldı. Olgunun kabulü sırasında ölçülen SVB değeri 8 cmH₂O iken, 2500 mL serum fizyolojik infüzyonu sonunda bu değer 12 cmH₂O olarak ölçüldü. Dopamin ve dobutamin 20 $\mu\text{gkg}^{-1}\text{dk}^{-1}$, adrenalin 0.2 $\mu\text{gkg}^{-1}\text{dk}^{-1}$ hızda, kalsiyum ve serum fizyolojik desteği sürdürülmesine rağmen, kan basıncında yükselme sağlanamayan olguya 5.000 ünite heparin(Heparine Sodyum, Vem İlaç) puşe uygulandıktan sonra sağ femoral arter yoluyla intraaortik balon pompası yerleştirilerek 1:2 oranında intraaortik balon pompa (İABP) desteğine başlandı. Medikal tedaviye devam edilirken, İABP desteğine geçildikten sonra AKB 95/40 mmHg'ya yükseldi. Yatışından sonra hi-

perglisemi ve hipokalemi gözlenen olguya replasman tedavileri uygulandı. Hemodinamik parametrelerde gözlenen düzelme üzerine İABP desteği azaltılarak yatışından sonra 40. saatte, "pace maker" ise 5. günde çıkarıldı. İnotropik destek tedavi ise 2. günde sonlandırıldı. Takiplerinde herhangi bir komplikasyon yaşanmayan olgu yatışının 10. gününde şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

KKB'ler ile oluşan zehirlenmelerde tedaviye hava yolu güvenliğinin sağlanması, devamlı kalp atım hızı ve arter kan basıncı monitörizasyonu ile başlanmalıdır. Venöz yol açılarak serum fizyolojik ile sıvı desteği sağlanmalıdır. Köpeklerde verapamil zehirlenmesinde hızlı serum fizyolojik infüzyonunun KAH'ı arttırdığı gösterilmiştir (3). Santral yol açık tutulmalı, hidrasyon desteği ve santral venöz basınç takibi yanında gerektiğinde bu yol "pace maker" yerleştirilmesi amacıyla kullanılmalıdır.

Yüksek doz verapamil alımından sonra hipotansiyon, bradikardi, AV blok ve asistoli bildirilmiştir (4). Hipotansiyonun asıl nedeni olarak daha çok negatif inotropik etkinin sorumlu olduğu, bu hastalarda periferik rezistansta belirgin bir düşüklük gözlenmediği belirtilmektedir (6). Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü olan trandolapril de antihipertansif özellik gösterir ve bu etkisi kalsiyum kanal blokerleri veya diüretiklerle birlikte kullanıldığında belirgin hale gelebilir (5).

Negatif inotropik etkinin sonucu olarak ikinci veya üçüncü derece AV tam blok, kavşak ritmi ile birlikte sinüs arrestisi gelişebilmektedir (7,8). Bu durum ajanın sinüs düğüm boşalmasını ve atriyoventriküler iletimi yavaşlatıcı etkisine bağlıdır. Bradikardi veya AV blok nedeni hipotansiyonun gözlendiği olgularda atropin ve elektriksel suni uyarma (pacing) girişimlerinin genellikle uygulandığı, ancak bu uygulamaların da etkisiz olabileceği belirtilmektedir (9,10). Atropinin etkisi SA düğüm üzerindeki vagal inhibisyonu önlemektir. Bu nedenle AV nodal ileti gecikmesi veya bloğunun söz konusu olduğu durumlarda faydalı olabileceği söylenemez (11).

Verapamil zehirlenmelerinde İV kalsiyum uygulamasının hipotansiyonu önlediğini, fakat bradikardide yetersiz kaldığını gösteren çalışmalar yanında (12), kalsiyumun infüzyon halinde uygulamasının

KAH'de artış sağladığını belirten çalışmalar da mevcuttur (13). Olgumuzda ilk değerlendirmede KAH'ın sinüzal ve 80 dk⁻¹ olduğunu gözlemledik. Ancak, yatışının ikinci saatinde şiddetli AV blok gelişen olgumuzda, yoğun bakıma kabulünden sonra yapmış olduğumuz kalsiyum infüzyonuna ilaveten atropin uygulamasına da cevap alamadık ve acil "pace maker" desteği sağladık. Ancak, bu müdahale ile KAH'de artış sağlamamıza rağmen AKB'de yükselme sağlamadık.

Genel anlamda kalsiyum kanal blokerleri ile gelişen hipotansiyonda antidot kalsiyumdur (14). Kalsiyumun miyokardiyal ve vasküler düz kaslar üzerine olan etkisinde farklı mekanizmalardan söz edilmektedir. Miyokardiyal hücrelerde transmembran kalsiyum girişi kontraksiyonu başlatmak için yeterli değildir. Çünkü sitoplazmik kalsiyumdaki artış sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını tetikler, bu durum da aktin ve miyozin kontraksiyonunu başlatır (15-17). Vasküler düz kaslarda ise transmembran yoldan giren kalsiyum sarkoplazmik retikulumdan salınımına gereksinim göstermeden regülatör protein olan kalmodüline bağlanır (18,19). Bu nedenle vasküler düz kasların kalsiyum kanal blokajına çok fazla duyarlı olmadığı düşünülmektedir (11).

Kısa etkili inotropik ajanların infüzyonu kardiyovasküler depresyonu iyileştirebilir. Bu nedenle verapamil zehirlenmelerinde pozitif inotrop ve hafif dereceli pozitif kronotrop özelliğe sahip olan dopamin sıklıkla kullanılan ajandır, ancak bazı olgularda yetersiz olduğu gözlenmiştir ve tek başına yeterli olamamaktadır (9,20,21).

Alfa-1 agonist etkili ajanlar kalsiyum kanallarından bağımsız olarak düz kaslarda stimülasyon sağlar (18,19) ve aynı zamanda vasküler düz kaslardaki kontraktıl ünite de kalsiyum duyarlılığını artırır (22,23). Yüksek dozda verapamil ve atenolol alımına bağlı gelişen hipotansiyonda yüksek doz adrenerjik agonist uygulamasının kan basıncını yükselttiği bildirilmiştir (24). Olgumuzda dopamin, dobutamin ve adrenalin infüzyonlarını önerilen üst sınırlarda uyguladık, ancak hemodinamik değerlerde iyileşme gözleyemedik.

Katekolaminlerden farklı reseptörler yolu ile cAMP miktarını arttıran glukagonun deneysel verapamil

toksitesinde miyokardiyal depresyon ve bradikardiyi düzelttiği gösterilmiştir (25). İnsanlarda da kalsiyum kanal blokerleri ile olan zehirlenmelerde etkin olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (26). İntravenöz kalsiyum uygulamasına cevap alınmayan verapamil zehirlenmelerinde, fosfodiesteraz inhibitörlerinin de etkin olduğu belirtilmektedir (27). İlacın eliminasyonu için erken dönemde gastrik irrigasyon ve aktif kömür uygulanmalı, ancak bu girişim sırasında özellikle yüksek doz ilaç alan kritik olgularda vagal uyarıya bağlı bradikardi ve kalp bloğunun şiddetlenebileceği unutulmamalıdır (28).

Verapamil zehirlenmesinde hipokalemi sıklıkla gözlenmektedir. Oluşan hipokaleminin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber verapamille bağlı olarak düşük intrasellüler kalsiyum seviyesine sekonder potasyumun hücre dışına çıkışının blokajı ile ilgili olduğu düşünülmektedir (15).

Bu hastalarda gözlenen diğer bir belirti ise hiperglisemidir. Hiperglisemi, pankreastan insülin salınımının inhibisyonuna bağlı olarak meydana gelir (29).

KKB'lerin yüksek dozda alımlarını takiben gelişen diğer klinik belirtiler letarji ve konfüzyondur. Bu etkilerin de genel anlamda hipotansiyona bağlı olarak serebral perfüzyondaki azalmaya sekonder olarak geliştiği düşünülmektedir (11).

Masif verapamil alımına bağlı olarak ileus ve mezen-terik iskemi gelişen olgular bildirilmiştir (30).

Olgumuzda sıvı desteği, kalsiyum tuzları, inotropik ajanlar ve "pace maker" ile yapmış olduğumuz destek tedavilere rağmen kan basıncında yeterli iyileşme sağlayamadık. Diğer ilaç tedavilerini ise hastanemizde olmaması nedeniyle kullanamadık. Bu nedenlerden ötürü olguya İABP desteği planladık.

İABP'nin endikasyonları arasında, kardiyojenik şok nedenleri başta gelmektedir (31). Literatürde, primer miyokardiyal nedenler dışında farmakolojik nedenlerle oluşan kardiyojenik şokta İABP kullanımına ait yayın çok fazla değildir. Yüksek doz antihistaminik ajan (32), deksketoprofen (33), yavaş salımlı verapamil ve atenolol alımına (34) bağlı gelişen kardiyojenik şok durumlarında farmakolojik destek tedavi yanında İABP kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir.

İABP desteği dışında diğer destek tedaviler de kullanılmıştır. Bir zehirlenme olgusunda kardiyopulmoner baypas (KPB) uygulaması suretiyle organ perfüzyonunun sürdürülmesi ve ilacın eliminasyonu sağlanarak başarılı sonuç alındığı bildirilmiştir. Yaklaşık 6.400 mg verapamil alan 41 yaşındaki erkek hastada kardiyopulmoner arrest geliştiği ve perkütanöz baypas kullanılarak başarılı bir şekilde resüsite edildiği bildirilmiştir (35).

Sonuç olarak, verapamil toksisitesinde görülebilecek hipotansiyon, myokardiyal depresyon ve kardiyak iletim bozukluklarının tedavisinde halen spesifik bir tedavi protokolü bulunmamakla birlikte, önerilen tedaviler arasında kalsiyum replasmanı, insülin-glukoz kombinasyonu, inotropik ajanlar ve fosfodiesteraz inhibitörlerinin kullanılması yanında "pace maker" ve KPB gibi invaziv destek tedavi yöntemlerinden de söz edilmektedir. Verapamil toksisitesinde intraaortik balon pompa desteğinin, "pace maker" desteği ve önerilen medikal tedavilere rağmen, düzeltilemeyen hipotansiyonda efektif ve destekleyici alternatif bir yöntem olarak uygulanabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Sauder PH, Kopferschmitt J, Dahlet M: Acute verapamil poisoning (6 cases). *J Toxicol Clin Exp* 10:261, 1990.
2. McMillan R: Management of acute severe verapamil intoxication. *J Emerg Med* 6:193, 1988.
3. Hariman RJ, Mangiardi LM, McAllister RG, et al: Reversal of the cardiovascular effects of verapamil by calcium and sodium: Differences between electrophysiologic and hemodynamic responses. *Circulation* 59:797, 1979.
4. Li Saw Hee FL, Lip GY: Case report: Fatal verapamil overdose despite intensive therapy use of high dose intravenous calcium. *J Hum Hypertens* 10:495, 1996.
5. Singh BN, Ellrodt G, Peter CT: Verapamil: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 15:169, 1978.
6. Steiner G, Pauly NC, for the Investigator Study Group. Comparison of the efficacy and safety of trandolapril and nifedipine SR in mild-to-moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*: 23(Suppl): S81-S85, 1994.
7. Thomas SH, Stone CK, Koury SI: Cardiac dysrhythmias in severe verapamil overdose: Characterization with a canine model. *Eur J Emerg Med* 3:9, 1996.
8. Andrivet P, Beasley V, Kiger JP, et al: Complete sinus arrest during diltiazem therapy: Clinical correlates and efficacy of intravenous calcium. *Eur Heart J* 15:350, 1994.
9. Immonen P, Linkola A, Waris E: Three cases of severe verapamil poisoning. *Int J Cardiol* 1:101, 1981.
10. Howart DM, Dawson AH, Smith AJ, et al: Calcium channel blocking overdose: An Australian series. *Hum Exp Toxicol* 13:161, 1994.
11. Oe H, Taniura T, Ohgitani N: A case of severe verapamil overdose. *Jpn Circ J* 62:72, 1998.
12. Haft JL, Habbab MA: Treatment of atrial arrhythmias: Effectiveness of verapamil when preceded by calcium infusion. *Arch*

Intern Med 146:1085, 1986.

13. Zoghbi W, Schwartz JB: Verapamil overdose: Report of a case and review of the literature. *Cardiovascular Reviews and Reports* 5:356, 1984.
14. Lipman J, Jardine I, Roos C: Intravenous calcium chloride as an antidote to verapamil-induced hypotension. *Intensive Care Med* 8:55, 1982.
15. Antman EM, Stone PH, Muller JE, Braunwald: Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders: basic and clinical electrophysiologic effects. *Ann Intern Med* 93:875, 1980.
16. Stone PH, Antman EM, Muller JE: Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders: hemodynamic effects and clinical application. *Ann Intern Med* 93:886, 1980.
17. Low RI, Takeda P, Mason DT: The effects of calcium channel blocking agents on cardiovascular function. *Am J Cardiol* 48:547, 1982.
18. Fleckenstein A: Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 17:149, 1977.
19. Cauvin C, Loutzenhiser R, Van Breemen C: Mechanisms of calcium antagonist-induced vasodilation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 23:373, 1983.
20. Goenen M, Col J, Compere A: Treatment of severe verapamil poisoning with combined amlinone isoproterenol therapy. *Am J Cardiol* 58:1142, 1986.
21. Chimienti M, Previtali M, Medici A: Acute verapamil poisoning: successful treatment with epinephrine. *Clin Cardiol* 5:219, 1982.
22. Hondeghem LM, Ayad MJ, Robertson RM: Verapamil, diltiazem, and nifedipine block the depolarization-induced potentiation of norepinephrine contractions in rabbit aorta and porcine coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 239:808, 1986.
23. Morgen KG: Calcium and vascular smooth muscle tone. *Am J Med* 82:9, 1987.
24. Kalman S, Berg S, Lisander B: Combined overdose with verapamil and atenolol: treatment with high doses of adrenergic agonists. *Acta Anaesthesiol Scand.* 42:379, 1998.
25. Kline JA, Tomaszewski CA, Schroeder JD, et al: Insulin is a superior antidote for cardiovascular toxicity induced by verapamil in the anesthetized canine. *J Pharmacol Exp Ther* 267:744, 1993.
26. Doyon S, Roberts JR: The use of glucagon in a case of calcium channel blocker overdose. *Ann Emerg Med* 22:1229, 1993.
27. Wolf LR, Spadafora MP, Otten EJ: Use of amrinone and glucagon in a case of calcium channel blocker overdose. *Ann Emerg Med* 22:1225, 1993.
28. Laine K, Kivisto DT, Neuvonen PJ: Effect of delayed administration of activated charcoal on the absorption of conventional and slow release verapamil. *Clinical Toxicology* 35:263, 1997.
29. Devis G, Somers G, Ban Obberghen G, et al: Calcium antagonists and islet function: I. Inhibition of insulin release by verapamil. *Diabetes* 24:547, 1975.
30. Gutierrez H, Jorgensen M: Colonic ischemia after verapamil overdose [Letter]. *Ann Intern Med* 124:535, 1996.
31. Kaplan JA: *Cardiac Anesthesia*, 4th ed, Philadelphia, 1996, 1999.
32. Freedberg RS, Friedman GR, Palu RN, Feif F: Cardiogenic shock due to antihistamine overdose. Reversal with intra-aortic balloon counterpulsation. *JAMA* 257:660, 1987.
33. Gillard P, Laurent M: Dextropropoxyphene-induced cardiogenic shock: treatment with intra-aortic balloon pump and milrinone. *Intensive Care Med* 25:335, 1999.
34. Frierson J, Bailly D, Shultz T, Sund S, Dimas A: Refractory cardiogenic shock and complete heart block after unsuspected verapamil-SR and atenolol overdose. *Clin Cardiol* 14:933, 1991.
35. Holzer M, Sterz F, Schoerhuber W, Behringer W, Domanovits H, Weinmar D, Weinstabl C, Stimpff T: Successful resuscitation of a verapamil-intoxicated patient with percutaneous cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 27:2818, 1999.

Alındığı tarih: 14 Aralık 2006 (ilk)

17 Ağustos 2006 (1. revizyondan sonra)

29 Ağustos 2006 (2. revizyondan sonra)